



HAL
open science

Évaluation du risque de poussées de sclérose en plaques au décours de stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de procédures d'assistance médicale à la procréation

Salomé Delabrouille-Cauliez

► **To cite this version:**

Salomé Delabrouille-Cauliez. Évaluation du risque de poussées de sclérose en plaques au décours de stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de procédures d'assistance médicale à la procréation. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04792299

HAL Id: dumas-04792299

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792299v1>

Submitted on 20 Nov 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2024 - N° 24 – 142

Évaluation du risque de poussées de sclérose en plaques au décours de stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de procédures d'assistance médicale à la procréation.

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 16 **octobre 2024** à 11 h 00

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Salomé DELABROUILLE – CAULIEZ

Né(e) le 01/04/1996 à Blois (*Loir-et-Cher*)

La composition du jury est la suivante :

Président :	Thierry MOULIN	Professeur
Directeur de la thèse :	Eric BERGER	Praticien hospitaliser
Juges :	Sandra VUKUSIC	Professeur
	Matthieu BEREAU	Maître de conférences
	Pascale LAGRE	Praticien hospitalier
	Marion DECREUSE	Praticien hospitalier

ANNEE 2024 - N° 24 – 142

Évaluation du risque de poussées de sclérose en plaques au décours de stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de procédures d'assistance médicale à la procréation.

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 16 **octobre 2024** à 11 h 00

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Salomé DELABROUILLE – CAULIEZ

Né(e) le 01/04/1996 à Blois (*Loir-et-Cher*)

La composition du jury est la suivante :

Président :	Thierry MOULIN	Professeur
Directeur de la thèse :	Eric BERGER	Praticien hospitaliser
Juges :	Sandra VUKUSIC	Professeur
	Matthieu BEREAU	Maitre de conférences
	Pascale LAGRE	Praticien hospitalier
	Marion DECREUSE	Assistante spécialiste

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR

P PROFESSEUR THIERRY MOULIN

DIRECTEURS ADJOINTS

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI

DIRECTEUR DES ETUDES

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

MME CAROLE COINTEAU

DEPARTEMENT MEDECINE

PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN

DIRECTEUR DES ÉTUDES

PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS

ASSESEUR 1ER CYCLE

PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE

ASSESEURS 2EME CYCLE

PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE

ASSESEURS 3EME CYCLE

PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE

COORDINATEUR MEDECINE

PROFESSEUR BENOIT DE BILLY

COORDINATEUR CHIRURGIE

PROFESSEUR BENOIT DINET

COORDINATEUR MEDECINE GENERALE

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND

DOYEN PHARMACIE

PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI

DIRECTEUR DES ETUDES

PROFESSEUR SAMUEL LIMAT

COORDINATEURS 3E CYCLE

PROFESSEUR VIRGINIE NERICH

DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE

BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT ODONTOLOGIE

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)

PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

PROFESSEUR ELOI MAGNIN

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE -
BESANÇON)

COORDINATEURS PEDAGOGIQUES

ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE -
MONTBELAIRD) (MCF)

YOSHIMASA SAGAWA (MCF)

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST)

COORDINATRICES PEDAGOGIQUES

JULIE LAPREVOTTE (MAST)

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STEPHANIE PARIS (MAIEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)	
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE COORDINATEURS

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT
DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MEDECINE PROFESSEUR LAURENT TATU COORDINATEURS

DOCTEUR PHILIPPE MERCET

RELATIONS INTERNATIONALES PROFESSEUR KATY JEANNOT COORDINATEURS

DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)

ALUMNI-USB PROFESSEUR GILLES CAPELLIER COORDINATEUR

PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

– PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE (DISPONIBILITE)
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLoux	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE

M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOULLER	MALADIES INFECTIEUSES (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Julie	GIUSTINIANI	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	MARX	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE (DISPONIBILITE)
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	WINISZEWSKI	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Hélène	BIGEARD- JOUFFROY	MCF associé PARODONTOLOGIE
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoît	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
Mme	Catherine	GAY	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurora	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Sophie	PECHOUX	MCF associé DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Christine	ROMAGNA	PR associé CHIRURGIE ORAL
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTE AU TRAVAIL

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE (DISPONIBILITE)
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Auréli	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	PHARMACIE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MEDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTE
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIEE - ERGOTHERAPIE
MME	Gaëlle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Mise à jour 17/06/2024

REMERCIEMENTS

Au Professeur Thierry MOULIN,

Professeur de Neurologie à la Faculté de Médecine de Besançon.

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

Merci d'aider tous vos internes à construire leur internat et leur avenir sur Besançon, et d'encadrer toute votre équipe au sein du CHU.

Merci également pour toutes les connaissances que vous transmettez au cours des visites dans le service de neurologie soins intensifs, sur la sémiologie et toutes les subtilités de la neurologie.

Soyez assurés de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au Docteur Eric BERGER,

Praticien Hospitalier en Neurologie au Centre Hospitalier et Universitaire de Besançon.

Vous me faites l'honneur de diriger ma thèse.

Merci de m'avoir confié ce travail passionnant dans ce domaine de la neurologie qui me tient particulièrement à cœur.

Merci aussi de m'avoir aidé et accompagné dans la réalisation de ce projet, depuis les premières démarches administratives jusqu'aux corrections de dernières minutes, en passant par l'organisation du recueil de données dans de nombreuses villes.

Soyez assurés de mon respect et de toute ma gratitude.

Au Professeur Sandra VUKUSIC,

Professeur de Neurologie à la Faculté de Médecine de Lyon 1.

Vous me faites l'honneur de prendre part au jury de ma thèse.

Merci d'avoir accepté ma candidature pour venir faire un inter-CHU dans votre service en neurologie inflammatoire à Lyon. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises sur la neurologie et en particulier sur les pathologies inflammatoires.

Merci également de m'avoir apporté votre expertise pour la rédaction de cette thèse, avec exigence et bienveillance.

Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Matthieu BERAU,

Maitre de Conférence de Neurologie à la Faculté de Médecine de Besançon.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail de thèse.

Merci de transmettre vos connaissances et votre passion pour les pathologies du mouvement anormal. Merci également de m'avoir accompagné dans le début de ma recherche de Master 2, de m'avoir fait connaître les laboratoires de recherche de Besançon.

Soyez assurés de mon profond respect et de ma gratitude.

Au Docteur Pascale LAGRE,

**Praticien Hospitalier en Gynécologie-Obstétrique au Centre Hospitalier et Universitaire de
Besançon.**

Vous me faites l'honneur de prendre part au jury de ma thèse.

Merci d'avoir accepté de prendre de votre temps pour assister à cette soutenance et juger mon travail. Merci d'apporter vos connaissances et votre expertise dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation.

Soyez assurés de mon respect et de ma gratitude.

Au Docteur Marion DECREUSE,

Praticien Hospitalier en Neurologie au Centre Hospitalier et Universitaire de Besançon.

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger mon travail de thèse.

Merci de m'avoir accompagné dans ce projet, de m'avoir guidé pas à pas dans les démarches administratives, le recueil de données, les statistiques, l'écriture et la mise en page de cette thèse.

Merci aussi pour toute ta bonne humeur et toutes les connaissances que tu transmets lors des visites et des gardes.

Sois assurée de mon respect et de toute ma gratitude.

A ma maman, ma mouty, toi qui m'as porté, qui m'a élevé. Toi qui as cru en moi depuis le début (qui a même rattrapé toutes mes bêtises de petite fille un peu maladroite), et qui m'a aidé à croire en moi. Tu m'as poussé à avancer même quand tu avais peur pour moi parfois, et nos discussions (souvent en voiture, parfois avec un baba au rhum) m'aident à grandir et nous font évoluer main dans la main.

A mon papa, pout, pinou, tu étais là dès le début (même le tout début, debout pour me voir malgré les médecins qui te disaient de rester assis), là pour m'encourager et prendre soin de moi. Tu sais me redonner le sourire dans les moments compliqués (Féfé qui fait du ski reste ma préférée), et me prendre dans tes bras pour me rassurer.

A Yasmina, mon Chaabi, tu es mon amie, ma confidente et tellement plus encore. Avec toi les journées passent si vite (5 ans déjà ?). J'aime découvrir la vie à deux avec toi, j'aime ton sourire qui entraîne le mien, j'aime nos moments fous comme ceux blotties sous un plaid, j'aime apprendre le rock avec toi... et comment remettre une latte avec une petite cuillère ! J'aime nos voyages à deux, j'aime quand on fait les saumons dans la rivière, j'aime toutes tes mimiques adorables, ton p'tit côté canard, et surtout j'adore tous ces papillons colorés (mais surtout les bleus et les verts). Merci de ton soutien de chaque instant et tout particulièrement pendant ces dernières semaines. Je ne serai pas arrivée là sans toi à mes côtés, je t'aime.

Merci à Sarah, mon chnouchnou, ma grande-sœur. Tu ne connais depuis toujours, tu m'as donné mon premier biberon. Même si on est un peu loin géographiquement, je sais que tu seras toujours là pour moi, comme je le serai pour toi. J'adore notre complicité de sœurs qui grandit avec nous, et j'espère qu'on la gardera toujours.

A Rémy, tu es arrivé dans la famille et rapidement devenu Cooky. Plus qu'un beau-frère tu es devenu mon grand-frère d'adoption. Merci de ta franchise et de ton soutien, merci de tout ce que tu fais pour Sarah, et pour l'arrivée de notre incroyable petite Lily (merci aussi pour ce nouveau hit... tomate-riz-poulet !).

A Maminou, tu es partie trop vite mais tous ces moments passés avec toi resteront parmi mes plus beaux souvenirs. Tu étais la personne la plus forte et la plus douce que je connaisse, tu resteras toujours dans mon cœur.

A Mamidanette, merci pour toutes tes petites attentions pour notre tribu, merci de prendre soin de tes petits enfants... et des arrière-petits-enfants maintenant !

A Laurina (mon Maurice !) et Lisandra, mes deux cousines adorées. Merci pour tous ces moments à Chabeuil, à Avignon (même si on ne retournera pas au musée Haribo), à Carcassonne. J'ai adoré tous ces moments avec vous deux et avec Mick.

A Hélène, merci pour ton accompagnement pendant mes études de médecine, merci de ton écoute, de ton soutien et de tous tes conseils pour m'aider à avancer et prendre soin de moi malgré le rythme des études. Merci à **Alexandre** pour ta voie de vivre communicative, merci pour ce super week-end passé au Mans. Merci à tous les deux pour tous ces jolis moments passés en famille, à Orléans ou en Bretagne. On se retrouve bientôt pour vous faire découvrir la Franche-Comté !

A mon Panda (Joanna), à Caribou (Ludmilla), à Colibri (Gémima), à Pantoufle (Bianca) et à Crevette (Mélanie) ; merci pour toutes ces années incroyables à la fac qui n'auraient pas été les mêmes sans vous, merci pour toutes ces soirées jeux et tous nos week-ends de retrouvailles que j'attends chaque semestre avec impatience !

A Ruth, mon Pancake, merci d'être là depuis... (on compte combien ça fait depuis le CP... ?). Merci de m'avoir fait découvrir la foi, merci pour nos appels réguliers qui m'aident souvent à y voir plus clair dans la direction à suivre.

A toute la famille Ibalá, Sosthène, Christelle, Eunice et Dan, merci de m'avoir enseigné la Parole et sa mise en pratique chaque jour, merci de m'avoir accompagné depuis mes premiers pas dans la foi. Merci à toute l'église de maison qui m'aide à avancer sur le bon chemin.

A Floriane, merci pour ta bonne humeur et ton petit grain de folie, merci pour toutes nos discussions autour de la foi ou de la médecine... et souvent autour d'un thé ! J'ai hâte de retrouver nos séances de pilâtes (on s'en sort bien malgré notre manque d'équilibre et nos doutes entre la droite et la gauche je trouve !) et nos fou-rires.

Merci à **Ryan** pour ce semestre inoubliable aux soins intensifs, tes imitations inégalées des patients cognitifs (Salomméééé) et tes distributions de Kayexalate® (je peux te le dire maintenant, je t'ai laissé tous les NIH 25... !). Merci aussi d'être notre super référent, et d'avoir pensé à moi pour l'inter-CHU à Lyon. PS : c'est toi le flux lent.

Merci à **Julien** (alias Grognouf dans les mauvais jours entre HM et la paperasse), pour ce semestre en HDJ-HDS, pour ton entrain, tes légendaires « ça dégage », et l'organisation sans faille de nos laser-game semestriels.

Merci à **Sofia** pour ton calme, ta gentillesse et pour toutes ces pauses thés à refaire le monde (merci aussi d'avoir chanté reggae-night avec moi quand personne ne connaissait !).

Merci à **Anne** pour ton sourire communicatif et ta douceur (et tes incroyables nouilles sautées ! Merci à **Naïm** (je sais que tu es un ninja) pour ta rigueur dans le respect des mardis-muffins et tes réponses bluffantes sur des détails de la neurologie.

Merci à **Clément** (kikiii) pour ton énergie débordante (le prochain semestre tu repars sur les tisanes camomille-Valium). Merci à **Charline** et à **Soumaya** (alias Dr Sum-sum) pour votre bonne humeur à toutes les deux.

Merci à **Gautier, Yasmine, Clément, Pierre, Elisa, Emilie, Astrélaïde, Geoffroy, François, Pierre, Maïté, Allison, Sandra et grand Gautier** pour leur accueil depuis mon arrivée à Besançon, cet internat de neurologie bisontin n'aurait pas été le même sans vous !

Merci à vous **Elisabeth**, pour tout ce que vous faites pour tous les internes de neurologie, de nos premiers pas en tant que « piou-piou », à la planification de nos projets pour le post-internat. Vous êtes toujours à nos côtés et vous rendez disponible pour chacun de nous malgré un emploi du temps déjà bien rempli. Merci aussi pour toutes ces connaissances que vous nous transmettez, et pour ce temps que vous prenez pour nous aider à construire notre raisonnement et notre démarche diagnostique.

Merci à **Nathalie** de m'avoir accompagné et guidé alors que j'arrivais comme « bébé-interne » à Besançon, merci aussi pour tout ce que tu m'as appris en neurocognitif en HDS, toujours avec beaucoup de bienveillance et de douceur.

Merci à **Marion** pour ton accueil alors que je venais d'arriver à Besançon, pour toutes les bonnes adresses et les idées de balades dans la région. Merci aussi d'avoir répondu à mes cent et quelques questions pour ma thèse (peut-être même un peu plus... !).

Merci à **Paola** et **Clotilde** pour le stage au post-SI où vous m'avais appris les bases de la neurologie vasculaire, avec beaucoup de rire et d'anecdotes !

Merci à **Eric** et **Elodie** de m'avoir fait découvrir la neurologie inflammatoire pendant le stage en HDJ-HDS (et de nous avoir aidé à apprivoiser HM !).

Merci à **Louise, Nicolas, Maxime et Guillaume** pour votre accueil aux soins intensifs. Vous nous avez transmis avec passion vos connaissances et votre intérêt pour la neurologie vasculaire (avec deux vieux internes branchés inflammatoire, ce n'était pas gagné !), le tout avec beaucoup de bonne humeur... et quelques gâteaux !

Merci à vous **Eloi** de m'avoir parler du laboratoire de Neurosciences de Besançon, et de m'avoir aidé dans mon projet de Master 2.

Merci à toute l'équipe de Besançon, aux secrétaires, aux kinés, aux infirmières, aux neuropsychologues, aux orthophonistes, aux aides-soignantes et aux ASH pour votre accueil dans le service de neurologie, votre bienveillance et vos conseils depuis le début de mon internat.

Merci aux médecins et aux biologistes des centres d'AMP d'Alsace, de Bourgogne et de Franche-Comté de m'avoir si bien accueilli dans chaque ville, et de m'avoir aidé pour mon recueil de données.

Merci au **Dr Faure** de m'avoir appris les bases de l'hématologie (et aussi celles de la géographie de la région !), de m'avoir laissé faire mes premières consultations seule et mes premiers myélogrammes. Merci à toute l'équipe d'HDJ et de médecine interne pour votre accueil pendant mon semestre à Vesoul.

Merci à toute l'équipe de Lyon, aux médecins, aux internes, aux infirmières, aux AS, aux ARC, aux psychologues, aux ergothérapeutes pour leur accueil pendant mon inter-CHU en neurologie inflammatoire.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
INTRODUCTION	5
I. Sclérose en plaques.....	7
II. SEP et grossesse	12
III. SEP et procédures d'AMP.....	14
IV. Revue de la littérature.....	19
V. Justification de l'article.....	22
VI. Bibliographie	23
ARTICLE	29
Abstract.....	31
Introduction.....	34
Materials and methods.....	35
Results.....	39
Discussion	49
Conclusions.....	54
References	55
TABLE DES MATIERES	57

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AMP** : Assistance médicale à la procréation
- **BOC** : Bandes oligoclonales
- **CIS** : Syndrome cliniquement isolé
- **EDMUS** : *European Database for Multiple Sclerosis*
- **FIV** : Fécondation in vitro
- **FIV-ICSI** : FIV avec micro-injection intracytoplasmique
- **FSH** : Hormone folliculo-stimulante
- **GnRH** : Gonadolibérine (*Gonadotropin Releasing Hormone*)
- **hCG** : Hormone chorionique gonadotrope
- **IUI** : Insémination intra-utérine
- **IRM** : Imagerie à résonance magnétique
- **NEDA** : *No Evidence of Disease Activity*
- **PP** : Primitivement progressive
- **RIS** : Syndrome radiologiquement isolé
- **RR** : Récurrente rémittente
- **SEP** : Sclérose en plaques
- **SNC** : Système nerveux central
- **SP** : Secondairement progressive
- **TAP** : Taux annualisé de poussées
- **TE** : Transfert d'embryon

INTRODUCTION

Cette thèse est organisée en deux parties :

- Une première partie, consacrée à l'introduction de l'étude, nous permettra de revenir sur des généralités concernant la sclérose en plaques (SEP), sur les aspects particuliers de la prise en charge de cette maladie au cours du projet de grossesse, mais également sur quelques notions concernant les procédures d'assistance médicale à la procréation (AMP). Puis nous rappellerons les résultats des précédentes études.
- Une seconde partie, écrite sous la forme d'un article rédigé en anglais, sera dédiée à l'évaluation du risque de poussées de SEP au décours de stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de procédure d'AMP dans les régions d'Alsace, de Bourgogne et de Franche-Comté.

I. Sclérose en plaques

1. Définition et épidémiologie

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC).¹ C'est une maladie auto-immune à médiation cellulaire, responsable d'une destruction de la myéline par un clone lymphocytaire auto-réactif (lésion de démyélinisation) parfois associée à des lésions axonales (atteinte dégénérative).

C'est une pathologie fréquente qui touche plus d'une personne sur 1000 en France. En 2024, on dénombre 120 000 personnes atteintes de sclérose en plaques en France.² Elle survient généralement entre 20 ans et 39 ans,³ et constitue la première cause de handicap non traumatique chez le sujet jeune.⁴ Elle touche majoritairement les femmes, avec un sex-ratio de 3/1.³ Bien que l'ensemble des mécanismes physiopathologiques pouvant favoriser l'apparition d'une SEP ne soit pas connu, plusieurs facteurs de risques sont identifiés comme pouvant favoriser l'apparition de cette maladie.⁵

2. Formes cliniques et critères diagnostics

Plusieurs formes cliniques de SEP sont initialement décrites : la forme rémittente-récurrente (RR), la forme primaire progressive (PP) et la forme secondairement progressive (SP).^{6 7}

En 2013, Lublin propose une classification prenant en compte le mode d'entrée dans la maladie, le mode d'évolution et la persistance d'une activité inflammatoire au cours de la maladie ⁸ (Figure 1). Il est également décrit deux nouveaux syndromes :

- **Le syndrome cliniquement isolé (CIS)**, qui correspond à un premier évènement clinique compatible avec une poussée inflammatoire démyélinisante, mais sans arguments suffisants (clinique, radiologique ou biologique) pour confirmer le diagnostic de SEP par la présence d'une dissémination temporelle et spatiale.⁹ Le principal facteur prédictif du passage d'un CIS vers une SEP est la présence en IRM de lésions évocatrices de démyélinisation du SNC.^{10 11}
- **Le syndrome radiologiquement isolé (RIS)**, qui consiste en la découverte de lésions démyélinisantes visibles en IRM, en l'absence de symptomatologie clinique associée. Ce syndrome est une situation à risque d'apparition d'une SEP, particulièrement en cas de lésions prenant le contraste, de lésions médullaires ou de présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le liquide céphalo-rachidien.^{12 13 14}

Avec l'amélioration des performances de détection en IRM et l'augmentation du nombre d'exams demandés (bilan de céphalées, post-traumatique...) des RIS sont de plus en plus fréquemment mis en évidence, contrairement aux CIS, souvent reclassés en SEP.

Au cours des années, différents critères diagnostiques ont été proposés. Ce sont actuellement les critères de McDonald de 2017 ¹⁵ qui permettent de poser le diagnostic de sclérose en plaques :

- **Pour les SEP débutant par une poussée inflammatoire**, le diagnostic repose sur l'affirmation d'une dissémination temporelle et spatiale. La dissémination temporelle peut consister en la survenue de deux évènements cliniques distants de plus d'un mois ; en la présence simultanée de lésions typiques de SEP réhaussées et non

réhaussées par le gadolinium en IRM ; en l'apparition d'une nouvelle lésion lors d'une IRM de suivi ; ou encore par la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines. La dissémination spatiale est quant à elle affirmée lorsque les lésions inflammatoires touchent plus de deux des territoires suivants : périventriculaire, cortical/juxta-cortical, infratentorial et médullaire.

- **Pour les SEP de début progressif**, une progression du handicap sur un an ou plus doit être objectivée en l'absence de poussée inflammatoire. Il faut également mettre en évidence des éléments en faveur d'une atteinte inflammatoire chronique démyélinisante du SNC, de façon radiologique (présence d'au moins une lésion cérébrale et/ou deux lésions médullaires évocatrices de SEP) ou biologique (présence de BOC dans la ponction lombaire).

Une poussée de sclérose en plaques est définie cliniquement comme « *l'apparition de symptômes cliniques reflétant un évènement démyélinisant inflammatoire focal ou multifocal du système nerveux central, d'apparition aiguë ou subaiguë, d'une durée d'au moins 24 heures, avec ou sans récupération et en l'absence de fièvre ou d'une infection* ». ¹⁵ La maladie débute majoritairement par une poussée (88.9%), alors que seulement 11.1% des patients débutent d'emblée par une sclérose en plaques progressive. ¹⁶

Les critères diagnostics de SEP ont été révisés au cours de l'année 2024, et seront publiés au cours de l'année 2025.

Figure 2 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for progressive disease

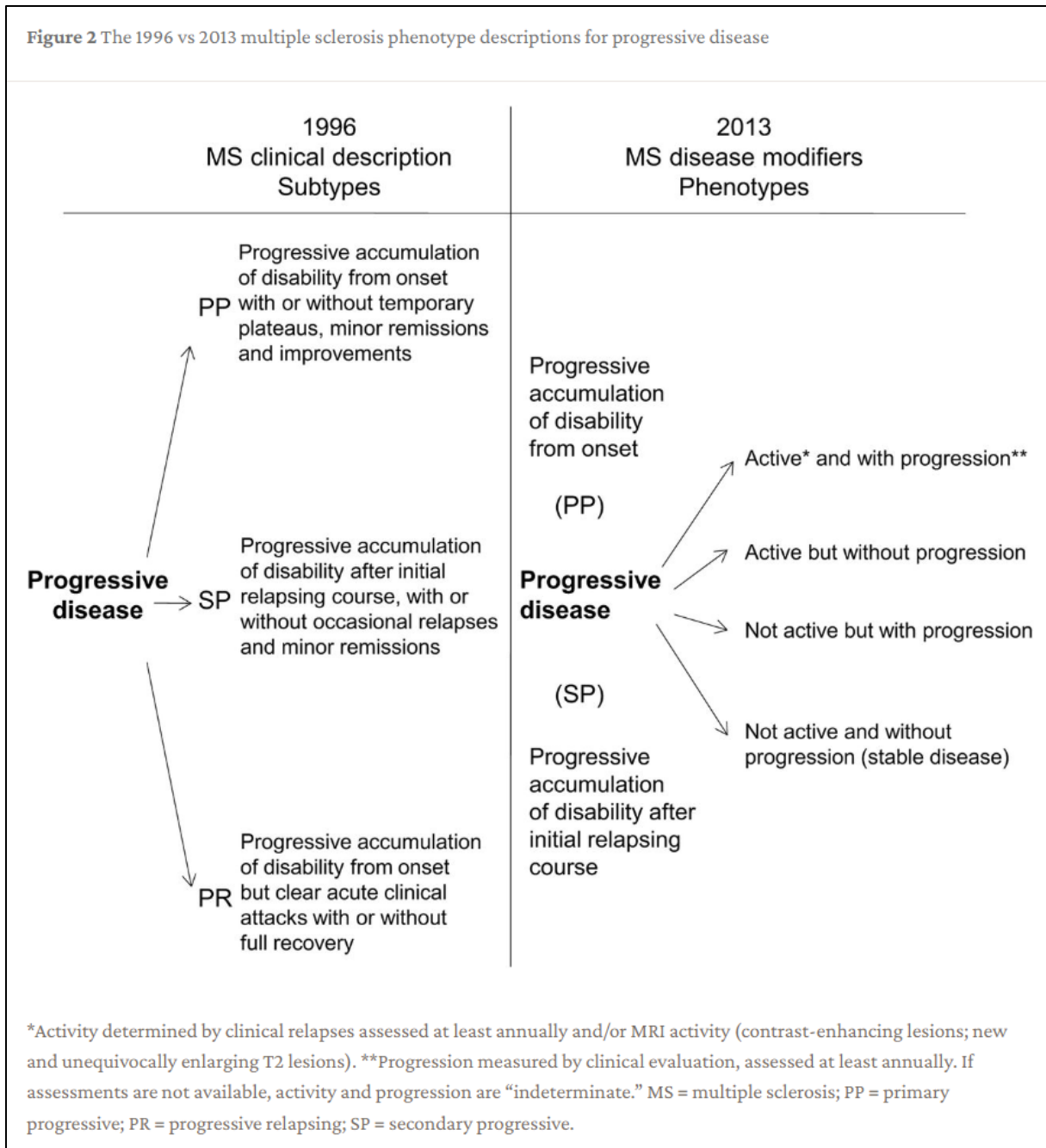


Figure 1 : Différentes formes radio-cliniques de SEP selon Fred D. Lublin 2014. ⁸

Les dernières années ont permis le développement de nombreuses thérapeutiques, permettant un contrôle de plus en plus performant de l'activité inflammatoire de la sclérose en plaques.^{4 17}

Afin d'aider les neurologues dans leur travail quotidien, le Professeur Christian Confavreux est à l'origine du développement dans les années 1990, du logiciel EDMUS. Il s'agit d'un dossier médical informatisé qui permet aux neurologues libéraux et hospitaliers de saisir des informations médicales standardisées, recueillies lors du suivi des patientes atteintes de SEP ou de maladies apparentées. Chaque centre participant au projet OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques) possède une base de données EDMUS.^{18 19} La plateforme nationale EDMUS centralise les données recueillies localement et permet leur exploitation, facilitant ainsi les travaux de recherche clinique.

II. SEP et grossesse

La sclérose en plaques est donc une maladie fréquente, touchant particulièrement la femme jeune, en âge de procréer. Depuis quelques dizaines d'années, les interactions entre la grossesse et la sclérose en plaques font l'objet d'un intérêt particulier.

Les premières études sur le sujet étaient rassurantes quant au déroulement de la grossesse chez les patientes atteintes de SEP, et mettaient en évidence une diminution du taux annualisé de poussées (TAP) au cours de la grossesse, tout particulièrement pendant le troisième trimestre. On notait en revanche une augmentation du TAP (reflet de l'activité inflammatoire de la maladie) au cours des 3 à 6 mois post-partum.^{20 21} La diminution du TAP au cours de la grossesse puis sa majoration en post-partum ainsi que des données rassurantes quant au déroulé des grossesses des patientes atteintes de sclérose en plaques, ont été confirmées dans plusieurs autres études par la suite.²²

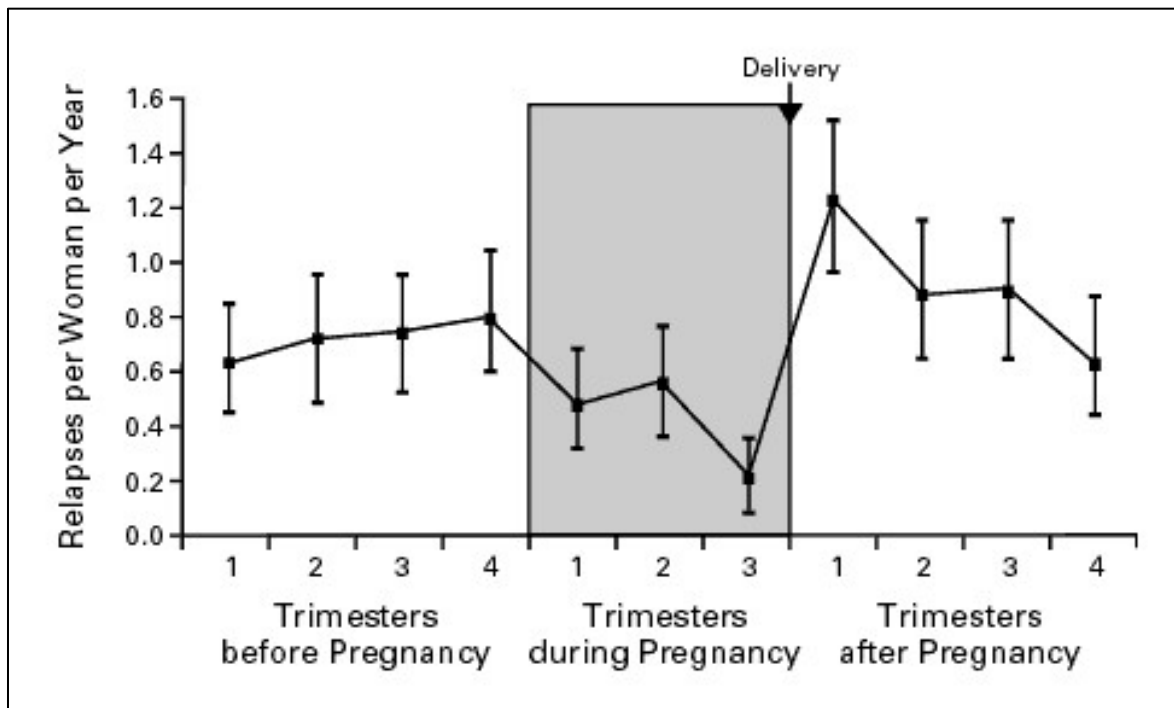


Figure 2 : Taux annualisé de poussées par trimestre avant, pendant et après la grossesse, chez 227 femmes atteintes de SEP, selon C. Confavreux et al²¹.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs études se sont intéressées au rôle des hormones sexuelles sur l'activité inflammatoire de la sclérose en plaques,^{23 24} ainsi qu'aux modifications immunologiques au cours de la grossesse, modifiant l'activité inflammatoire de la sclérose en plaques ²⁵ (*cf infra*).

Concernant la fertilité, il semble que les patientes atteintes de SEP aient une moindre fécondité que les autres femmes, bien que leur fertilité ne soit pas altérée.²⁶ Cette diminution de la fécondité peut être en partie expliquée par des dysfonctions sexuelles liées à la SEP,²⁷ mais aussi par l'anxiété d'avoir un enfant en cas de handicap préexistant, l'appréhension d'une majoration du handicap en post-partum ou la peur de transmettre la maladie à leur enfant.²⁶ Par ailleurs, la présence de traitement de fond tératogène peut également retarder un projet de grossesse.²⁸

À la suite des récentes avancées des thérapeutiques, de nombreux traitements de fond de la sclérose en plaques apparaissent compatibles avec la grossesse, ainsi qu'avec l'allaitement. Alors que les premières études sur l'évolution du TAP au cours de la grossesse montraient une majoration significative du TAP en post-partum (TAP moyen à 3 mois de l'accouchement à 1.2 dans l'étude de *C. Confavreux et al.*²¹), cette majoration semble plus faible dans les dernières études sur le sujet (TAP moyen en post partum à 0.2 selon *R.Alroughani et al*, 0.05 selon *S.C.MacDonald et al.* en 2019 ^{29 30 31}). Cette diminution du TAP est vraisemblablement en lien avec la meilleure connaissance des facteurs de risques de poussées dans les mois suivants l'accouchement,²² ainsi qu'une meilleure gestion des thérapeutiques qu'à cette période.^{32 33}

Au cours des dernières décennies, la position des neurologues quant à la grossesse chez les patientes atteintes de sclérose en plaques a donc beaucoup évolué. Actuellement, il semble primordial de ne pas décourager les patientes ayant un projet de grossesse, et d'anticiper au maximum cette période afin de mettre en place la prise en charge la plus adaptée à chacune d'elles, pour assurer un bon contrôle de la maladie tout en limitant au maximum les risques pour le fœtus.²⁸

III. SEP et procédures d'AMP

1. Définition

Dans le code de la santé publique, l'assistance médicale à la procréation (AMP) correspond à l'ensemble « *des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle* ». ³⁴

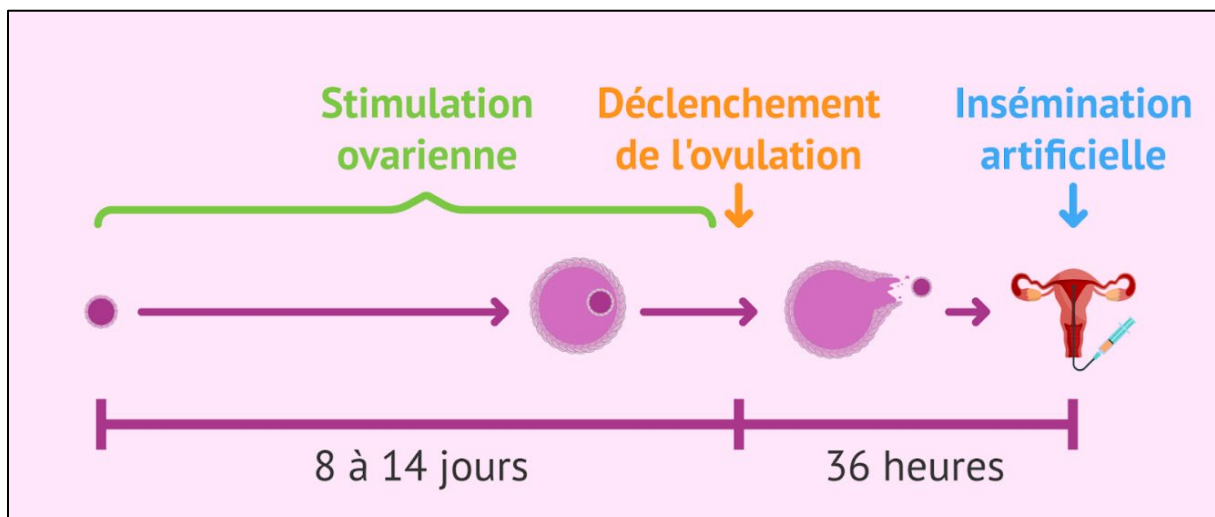
Les premières procédures d'AMP ont eu lieu en France en 1982. ³⁵ Elles ont pour objectif d'aider les couples infertiles à augmenter leurs chances d'obtenir une grossesse, mais elle permet également de limiter le risque de transmettre une maladie grave aux enfants de parents portant une mutation génétique particulière.

Plusieurs techniques sont utilisées, telles que l'insémination intra-utérine (IIU), la fécondation in vitro (FIV) la fécondation in vitro avec injection intracytoplasmique (FIV-ICSI) et le transfert d'embryon (TE) en fonction de l'étiologie de la stérilité. ^{36 37 38 39}

2. Techniques d'AMP

L'insémination intra-utérine (ou insémination artificielle) consiste à introduire de façon instrumentale des gamètes masculins au niveau du tractus génital féminin (le col utérin, ou le plus souvent la cavité utérine). Elle peut être réalisée en suivant le cycle hormonal naturel de la femme, ou en réalisant au préalable une stimulation ovarienne.⁴⁰ Cette stimulation utilise le plus souvent des gonadotrophines telles que la FSH (hormone folliculostimulante), ou plus rarement du citrate de clomifène (notamment en cas d'insuffisance ovarienne).⁴¹ L'insémination est idéalement effectuée à 36h de l'ovulation, qui peut être spontanée (détectée par le pic de LH) ou déclenchée artificiellement par l'injection d'un analogue de l'hCG (hormone chorionique gonadotrope).

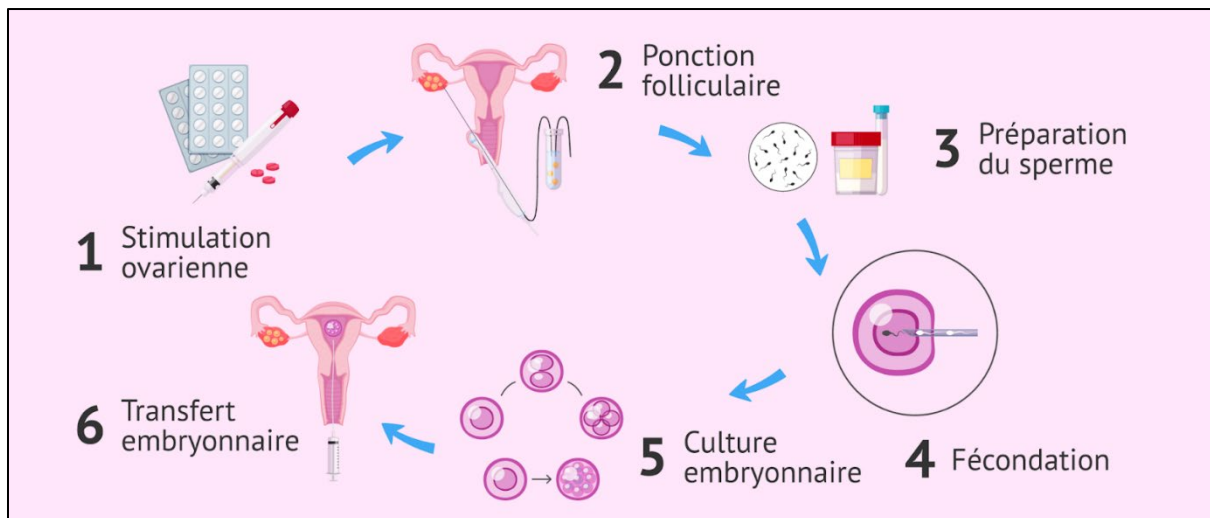
Figure 3 : Insémination intra-utérine avec stimulation ovarienne (*invitra.fr*).⁴²



La fécondation in vitro consiste à féconder un ovocyte avec un spermatozoïde en dehors du tractus génital féminin, puis à implanter l'œuf fécondé dans l'utérus. La première étape est la stimulation ovarienne, permettant de mettre en croissance plusieurs follicules ovariens. Cette stimulation dure en moyenne 8 à 10 jours, et peut être effectuée grâce à différents protocoles (utilisant le plus souvent des gonadotrophines associées à des antagonistes de la GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*), ou des agonistes de la GnRH).^{43 44} Puis l'ovulation est déclenchée grâce à un analogue de l'hCG, afin de procéder à la ponction folliculaire, le plus souvent par voie trans-vaginale.

Une fois le sperme récupéré et préparé, la fécondation peut être réalisée. Elle peut consister en la simple mise en contact des gamètes pendant plusieurs heures (FIV "classique"), ou elle peut être couplée à une technique de micro-injection permettant d'introduire le spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (FIV-ICSI). Les ovocytes fécondés sont ensuite placés en culture. Si la fécondation aboutit à la création d'un zygote, celui-ci est alors transféré 2 à 5 jours plus tard (au stade d'embryon) dans la cavité utérine.

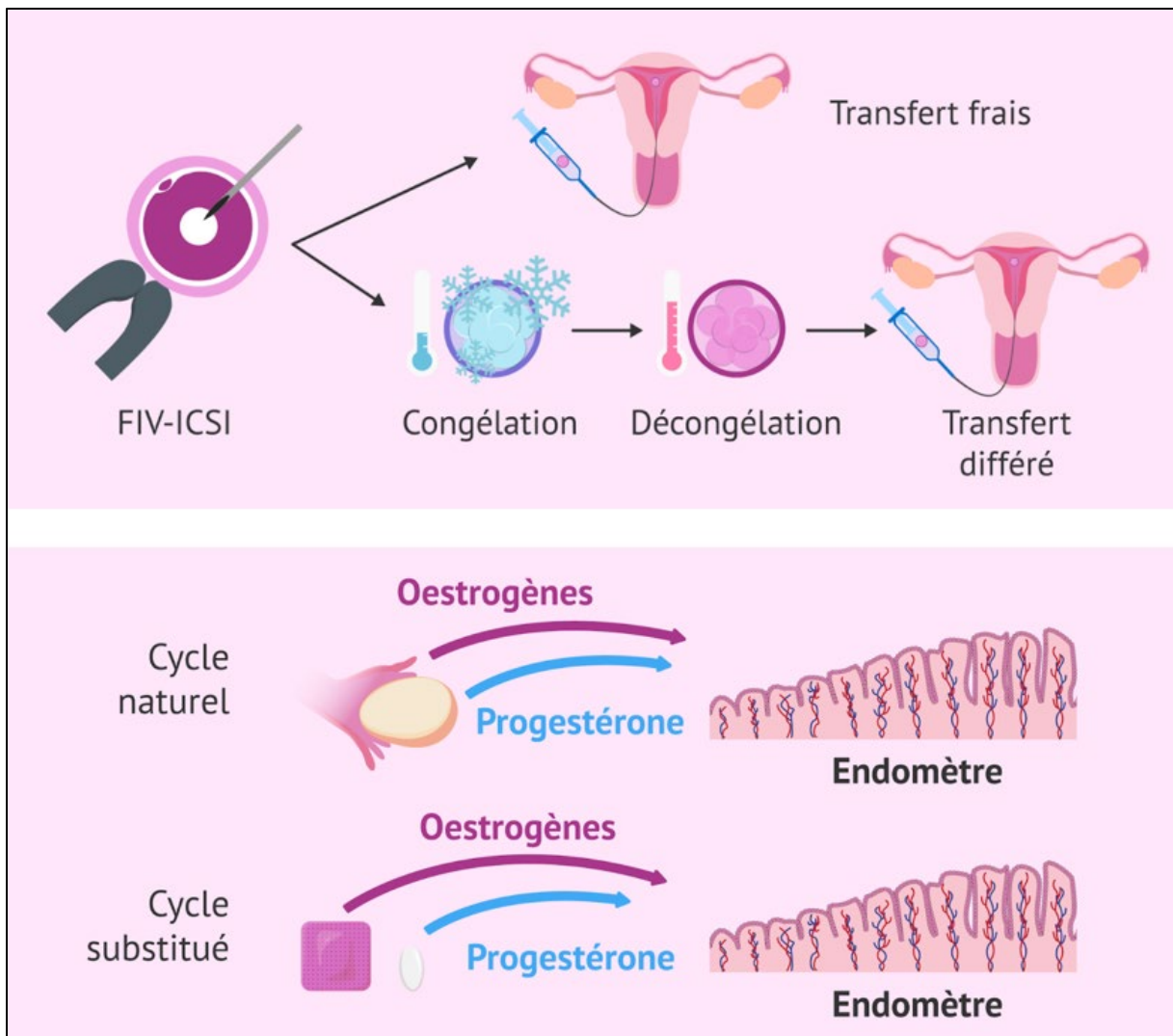
Figure 4 : Fécondation in vitro (invitra.fr). ⁴⁵



Le transfert d'embryon consiste à déposer l'embryon dans le fond de la cavité utérine. Il peut être réalisé directement à l'issue d'une FIV avec un embryon dit "frais", mais aussi avec un embryon congelé issu d'une précédente FIV ou d'un don d'embryon.

Ce transfert peut être effectué en suivant le cycle hormonal naturel de la femme, ou alors en "cycle substitué". Ce dernier consiste à bloquer la production hormonale naturelle (grâce à un agoniste de la GnRH le plus souvent) puis à apporter des hormones exogènes (estrogènes et progestérone) pour préparer l'endomètre et le maintenir dans des conditions optimales en vue d'une grossesse.

Figure 5 : Transfert d'embryon (invitra.fr).⁴⁶



Les techniques d'AMP peuvent donc avoir recours à différents protocoles de stimulation ovarienne. Or, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les modifications hormonales et l'activation du système immunitaire.^{47 48 49} Ainsi, des taux élevés d'œstrogène et de progestérone (comme ceux observés lors de la grossesse) semblent avoir un effet anti-inflammatoire, alors que des taux plus bas d'œstrogènes (comme ceux observés lors d'une stimulation ovarienne) auraient une action pro-inflammatoire.^{23 50} De plus, l'utilisation d'agoniste de la GnRH est associée à une majoration des cytokines pro-inflammatoires et à une profération lymphocytaire.^{48 51 52} Enfin, l'échec d'une procédure d'AMP conduit à une décroissance rapide et importante du taux circulant d'hormones sexuelles (similaire à la chute de ces hormones dans le post-partum), et pourrait alors favoriser la survenue d'une poussée.²¹

3. Épidémiologie

En France au cours de l'année 2022, 1 couple sur 7 consultait pour un désir d'enfants.⁵³ La même année, on comptait 27 000 enfants nés grâce à une procédure d'AMP, ⁵⁴ soit 3.72% des naissances en France.⁵⁵ Ce nombre est en constante augmentation d'une année sur l'autre. ⁵⁶

De plus, suite à la loi du 2 août 2021,⁵⁷ l'accès aux procédures d'AMP a été étendu des couples hétérosexuels, aux couples de femmes et aux femmes seules. Ainsi depuis la promulgation de cette loi et la fin juin 2023, 2851 procédures d'AMP ont été réalisées chez des couples de femmes ou des femmes seules, menant à 343 naissances.⁵⁸

Le nombre de procédures d'AMP est donc vraisemblablement amené à augmenter au cours des prochaines années, du fait d'un meilleur accès aux centres d'AMP (de plus en plus nombreux sur le territoire), d'une meilleure connaissance de ces techniques et de l'extension de la population pouvant en bénéficier. L'AMP va donc concerner de plus en plus de femmes, avec parmi elles des femmes atteintes de sclérose en plaques.

Notre problématique est donc de savoir si la réalisation d'un protocole de stimulation ovarienne dans le cadre d'une procédure d'AMP, pourrait entraîner un surrisque de poussées chez les femmes atteintes de SEP.

IV. Revue de la littérature

Au cours des deux dernières décennies, quelques études se sont intéressées à la question de savoir si les patientes atteintes de SEP étaient exposées à un surrisque de poussées de leur maladie suite à la réalisation de procédures d'AMP (*Tableau 1*).

Les premières études ont été réalisées entre 2006 et 2012.^{59 60 61 48 62} Elles mettaient en évidence un surrisque de poussée de SEP dans les 3 mois après une procédure d'AMP (augmentation du TAP). Certaines de ces études ont mis en évidence une majoration plus importante du TAP en post-stimulation, en cas d'utilisation d'agoniste de la GnRH au cours du protocole de stimulation ovarienne.^{59 62}

En 2019, *R. Bove et al* réalisent une étude⁶³ sur 22 patientes, qui pour la première fois ne met pas en évidence d'augmentation du TAP au cours des trois mois suivant une FIV (FIV « classique » ou FIV-ICSI), comparativement au TAP de l'année précédant la procédure. À la suite de cette étude de cohorte, une méta-analyse a été réalisée en intégrant également les résultats de trois autres études réalisées précédemment^{61 48 62} (les deux études les plus anciennes n'ont pas pu être intégrées du fait d'un manque de données^{59 60}). Cette méta-analyse montre une majoration significative du TAP dans les 3 mois suivant une stimulation ovarienne, même après stratification sur la parité, le protocole utilisé et la présence ou non d'un traitement de fond.

La principale limite de ces études est la petite taille des populations étudiées (cohortes de 6 à 32 patientes). De plus, certaines se basaient sur l'utilisation de questionnaires médicaux pour leurs recueils de données, les exposants à un biais de rappel.

Plus récemment, deux études^{64 65} menées sur de plus grands effectifs (n = 65 et n = 225), n'ont pas montré d'augmentation du TAP après différences techniques d'AMP (FIV et FIV-ICSI⁶⁴, stimulation ovarienne, transfert d'embryons et préservation de la fertilité⁶⁵).

Ces deux études utilisaient les données de bases médico-administratives de remboursement d'actes de soin, pour identifier à l'aide d'algorithmes les patientes atteintes d'une SEP, la survenue d'une poussée de SEP (notamment via l'administration d'une corticothérapie en bolus) et les procédures d'AMP réalisées. Cette méthode permet d'obtenir un grand nombre

de patientes, mais expose cependant à un biais de classement s'il est conclu à tort la survenue d'une poussée (réalisation d'un bolus de corticoïdes en cas de fluctuations), ou si la date retenue de la poussée est inexacte (délai entre le début de la poussée et l'hospitalisation). Par ailleurs, une absence de cotation (absence d'hospitalisation ou de mise en place de traitement symptomatique à la suite d'une poussée) pourrait aboutir à un biais de sélection.

Tableau 1: Impact des stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de procédures d'AMP, chez les patientes atteintes de sclérose en plaque. Revue de la littérature.

Période d'inclusion	Mode de recueil (nombre de patientes)	Nombre de patientes / Nombre de procédures	Traitement de fond : Absent / EM / HE	Techniques d'AMP	Protocole de stimulation : Agoniste / Antagoniste / Autre	Conclusions
Laplaud et al. 2006	1994 - 2004 Base de données (4) Rappel (2) (Dossiers médicaux)	6 / 10	6 / 0 / 0	FIV : 10	6 / 4 / 0	Majoration du TAP au cours des 3 mois post-stimulation par agonistes. Absence de majoration significative du TAP chez les patientes traitées par antagonistes.
Hellwig et al. 2008	Non spécifié Rappel (6) (Questionnaire)	6 / 14	6 / 0 / 0	FIV : 5 FIV-ICSI : 9	9 / 5 / 0	Majoration du TAP au cours des 3 mois post stimulation, indépendamment du protocole de stimulation.
Hellwig et al. 2009	1997 - 2008 Rappel (23) (Questionnaire)	23 / 78	18 / 5 / 0	IIU : 32 FIV : 15 FIV-ICSI : 31	33 / 12 / 33	Majoration du TAP au cours des 3 mois post-stimulation, indépendamment du protocole de stimulation et de l'intervalle entre les stimulations.
Correale et al. 2012	2004 - 2009 Prospectif (16)	16 / 26	16 / 0 / 0	Non spécifié	26 / 0 / 0	Majoration du TAP au cours des 3 mois post-stimulation ovarienne, (RR =7) et majoration de l'activité radiologique (RR =9).
Michel et al. 2012	1998 - 2008 Base de données (18) Rappel (14) + dossiers médicaux	32 / 70	28 / 4 / 0	FIV : 32 FIV-ICSI : 35 Inconnu : 4	48 / 19 / 3	Majoration du TAP au cours des 3 mois suivant une FIV (ou FIV-ICSI), particulièrement en cas d'échec de la FIV ou d'utilisation d'agoniste de la GnRH au cours de la stimulation ovarienne.
Bove et al. 2019	2000 - 2014 Base de données (12)	12 / 22	12 / 0 / 0	FIV et FIV-ICSI : 12	7 / 2 / 13	Absence de majoration significative du TAP dans les 3 mois post-stimulations, comparativement à l'année la précédant.
Mainguy et al. 2022	2010 - 2015 Base de données (225) (Codes diagnostics)	225 / 338	256 / 71 / 11	FIV et FIV-ICSI : 338	125 / 205 / 8	Pas d'augmentation signification du TAP au cours des 3 mois suivant une FIV (ou FIV-ICSI), quel que soit le protocole utilisé et l'issue de la FIV.
Graham et al. 2023	2010 - 2021 Base de données (65) (Codes diagnostics)	65 / 124	49 / 44 / 31	FIV : 61 PF : 19 TE : 30 SO : 14	11 / 41 / 82	Absence d'augmentation du TAP au cours des 3 mois suivant une procédure d'AMP comparativement à l'année la précédant, chez les patientes traitées, quel que soit le type de protocole de stimulation ovarienne.

FIV : fécondation in vitro, ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, IIU : insémination intra-utérine, TE : transfert d'embryon. TAP : taux annualisés de poussée, SO : stimulation ovarienne, PF : préservation de fertilité, EM : efficacité modérée, HE : haute efficacité.

V. Justification de l'article

Notre étude a donc pour objectif d'évaluer le risque de poussées de sclérose en plaques au décours d'une stimulation ovarienne, chez les patientes suivies pour une SEP ou un CIS en Alsace, en Bourgogne et en Franche-Comté, en s'appuyant sur des bases de données médicales. Nous chercherons également à identifier les facteurs de risque de poussées de SEP, afin de pouvoir proposer à chaque patiente la prise en charge la plus adaptée et sûre, tant sur le plan neurologique que gynécologique.

Cette étude fait suite au travail de thèse présenté en 2020 par le Dr Decreuse, étudiant selon le même protocole, le risque de poussées au décours de procédures d'AMP réalisées dans les Centres Hospitaliers et Universitaires de Dijon et de Besançon ainsi que dans une clinique agréée de Franche-Comté, chez 23 patientes suivies pour une SEP. Les résultats ne montraient pas de majoration significative du TAP au cours des 3 mois suivant une procédure d'AMP, mais étaient limités par le faible effectif ($n = 23$). On notait en revanche une tendance à la majoration du TAP en cas d'absence de traitement de fond de la SEP, et lors de l'utilisation d'agonistes au cours du protocole de stimulation ovarienne.

Nous avons donc poursuivi ce travail en étendant notre zone de recueil aux patientes référencées dans la base de données EDMUS d'Alsace, de Bourgogne et de Franche-Comté ; ainsi que dans les bases de données de l'ensemble des 17 centres agréés d'AMP de ces régions. Nous avons également élargi notre période de recueil du 1^{er} janvier 2000 au le 31 mars 2023, afin de majorer la puissance de notre étude.

VI. Bibliographie

1. Sclérose en plaques | www.cen-neurologie.fr.
2. Admin, S. & Admin, S. La sclérose en plaques. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités*
3. OFSEP - La cohorte.
4. Dobson, R. & Giovannoni, G. Multiple sclerosis – a review. *Eur. J. Neurol.* **26**, 27–40 (2019).
5. Michel, L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* **174**, 372–377 (2018).
6. Lublin, F. D. & Reingold, S. C. 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* **46**, 907–911 (1996).
7. Confavreux, C. & Vukusic, S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J. Neurol.* **129**, 606–616 (2006).
8. Lublin, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* **83**, 278–286 (2014).
9. Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A. & Filippi, M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* **4**, 281–288 (2005).
10. Miller, D. H., Chard, D. T. & Ciccarelli, O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* **11**, 157–169 (2012).
11. Peixoto, S. & Abreu, P. [Magnetic Resonance Imaging Conversion Predictors of Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis]. *Acta Med. Port.* **29**, 742–748 (2016).
12. Okuda, D. T. *et al.* Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* **76**, 686–692 (2011).
13. Lebrun-Frenay, C. *et al.* Radiologically isolated syndrome. *Lancet Neurol.* **22**, 1075–1086 (2023).
14. Lebrun-Frény, C. *et al.* The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain J. Neurol.* **146**, 3431–3443 (2023).
15. Thompson, A. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **17**, 162–173 (2018).
16. OFSEP - Descriptif de la cohorte.

17. Montalban, X. *et al.*ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **24**, 96–120 (2018).
18. EDMUS Historique.
19. OFSEP - Outils.
20. Poser, S. & Poser, W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology* **33**, 1422–1427 (1983).
21. Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P. & Moreau, T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N. Engl. J. Med.* **339**, 285–291 (1998).
22. Finkelsztejn, A., Brooks, J. B. B., Paschoal, F. M. & Fragoso, Y. D. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **118**, 790–797 (2011).
23. Gilmore, W., Weiner, L. P. & Correale, J. Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **158**, 446–451 (1997).
24. El-Etr, M. *et al.* Steroid hormones in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **233**, 49–54 (2005).
25. Miller, D. H., Fazekas, F., Montalban, X., Reingold, S. C. & Trojano, M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **20**, 527–536 (2014).
26. Roux, T. *et al.* Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J. Neurol.* **262**, 957–960 (2015).
27. Cavalla, P. *et al.* Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **27**, 231–239 (2006).
28. Vukusic, S. & Marignier, R. Multiple sclerosis and pregnancy in the ‘treatment era’. *Nat. Rev. Neurol.* **11**, 280–289 (2015).
29. Alroughani, R. *et al.* Risk of relapses during pregnancy among multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **34**, 9–13 (2019).
30. MacDonald, S. C., McElrath, T. F. & Hernández-Díaz, S. Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. *Am. J. Epidemiol.* **188**, 57–66 (2019).
31. Modrego, P. J., Urrea, M. A. & de Cerio, L. D. The effects of pregnancy on relapse rates, disability and peripartum outcomes in women with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Comp. Eff. Res.* **10**, 175–186 (2020).

32. Le CRAT.
33. Recommandations Grossesse dans la SEP et les maladies du spectre NMO – sfsep.org.
34. Titre Assistance médicale à la procréation Articles L2141-1 à L2143-9) - Légifrance.
35. *Dictionnaire de Démographie et Des Sciences de La Population*. (Colin, Paris, 2011).
36. La technique de la fécondation in vitro (FIV) - Assistance médicale à la procréation (AMP).
Assistance médicale à la procréation
37. Assistance médicale à la procréation (AMP) · Inserm, La science pour la santé. *Inserm*
38. Jain, M. & Singh, M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2024).
39. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **34**, 513 (2005).
40. Pasquier, M., Hugues, J.-N. & Cédric-Durnerin, I. Place des inductions de l'ovulation. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **38**, F26–F34 (2009).
41. <https://documents.resip.fr/001265.pdf>.
42. Marieta, C. O. La stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre d'une insémination artificielle. *inviTRA*
43. Frydman, R. Agonistes de la GnRH versus antagonistes dans la fécondation in vitro. *Ann. Urol.* **39**, S51–S55 (2005).
44. AFSSAPS. Les médicaments inducteurs de l'ovulation. (2004).
45. Processus de fécondation in vitro. *inviTRA*
46. me , . . E. Transfert d'em ryons congelés quel est le taux de réussite *inviTRA*
47. González, D. A. *et al.* Sex hormones and autoimmunity. *Immunol. Lett.* **133**, 6–13 (2010).
48. Correale, J., Farez, M. F. & Ysraelit, M. C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann. Neurol.* **72**, 682–694 (2012).
49. Ngo, S. T., Steyn, F. J. & McCombe, P. A. Gender differences in autoimmune disease. *Front. Neuroendocrinol.* **35**, 347–369 (2014).
50. Sparaco, M. & Bonavita, S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front. Neuroendocrinol.* **60**, 100889 (2021).
51. Jacobson, J. D., Nisula, B. C. & Steinberg, A. D. Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs. *Endocrinology* **134**, 2516–2523 (1994).

52. Sung, N. *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues lead to pro-inflammatory changes in T lymphocytes. *Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N 1989* **76**, 50–58 (2016).
53. chevalier.n@chu-nice.fr. Item 38 - infertilité du couple conduite de la première consultation. *Société Française d'Endocrinologie* (2022).
54. ABM - Rapport d'activité 2023.
55. Naissances et taux de natalité | Insee.
56. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique.
57. *LOI N° 2021-1017 Du 2 Août 2021 Relative à La Bioéthique (1)*. 2021-1017 (2021).
58. AMP des demandes de prises en charge toujours à la hausse - Agence de la biomédecine.
59. Laplaud, D.-A., Lefrère, F., Leray, E., Barrière, P. & Wiertlewski, S. [Increased risk of relapse in multiple sclerosis patients after ovarian stimulation for in vitro fertilization]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **35**, 1047–1050 (2007).
60. Hellwig, K. *et al.* Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J. Neurol.* **255**, 592–593 (2008).
61. Hellwig, K., Schimrigk, S., Beste, C., Muller, T. & Gold, R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* **61**, 65–68 (2009).
62. Michel, L. *et al.* Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **83**, 796–802 (2012).
63. Bove, R. *et al.* Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **26**, 1410–1419 (2020).
64. Mainguy, M. *et al.* Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology* **99**, e1916–e1925 (2022).
65. Graham, E. L. *et al.* Inflammatory Activity After Diverse Fertility Treatments. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* **10**, e200106 (2023).

ARTICLE

Abstract

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating inflammatory disease that affects the central nervous system. It primarily affects women of childbearing age. Many patients in this population wish to become pregnant, and sometimes turn to assisted reproductive technologies (ART).

The aim of our study was to investigate the risk of MS relapse following ovarian stimulation (OS) in the context of ART in female patients with MS or clinically isolated syndrome (CIS).

Aims

The primary aim was to compare the annualized relapse rate (ARR) in the three months following OS with the ARR in the three months preceding OS.

The secondary aim was to compare the ARR in the 3 months following OS to the ARR in two control periods: the 12 months preceding each OS and the 12 months following it.

For both of these investigations we performed a subgroup analysis in order to assess the relationship between the risk of relapse and the patient's disease-modifying therapy for MS (or lack of), the type of ART used, the OS protocol followed, and the outcome of the ART procedure.

Materials and methods

We conducted a retrospective, observational, multi-centre study in the French regions of Alsace, Bourgogne and Franche-Comté. We included all female patients registered in the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) who had received a diagnosis of CIS or MS either before or in the 12 months following their first OS procedure and who had undergone an ART procedure including OS between 1st January 2000 and 31st March 2023 in an approved centre in Alsace, Bourgogne or Franche-Comté.

Results

We included 65 female patients who had undergone a total of 152 OSs. The mean age at the time of the first OS was 33.9 +/- 5.2 years. The mean number of stimulations per patient was 2.34. In our sample, 44.6% (29/65) of patients were receiving an effective disease-modifying therapy at the time of the first OS: 32.3% (21/65) were receiving a platform therapy, and 12.3% (8/65) were receiving a highly effective therapy.

The mean ARR was significantly higher in the three months following OS than in the three months preceding OS (ARR 3 months pre-OS = 0.08 +/- 0.56, ARR 3 months post-OS = 0.32 +/- 1.08, $p=0.02$).

The mean ARR in the first control period of 12 months prior to OS was lower than in the 3 months following OS (ARR 12 months pre-OS = 0.29 +/- 1.04, ARR 3 months post-OS = 0.32 +/- 1.08, $p=0.836$). The ARR in the second control period of 12 months following OS was also lower than in the 3 months following OS (ARR 12 months post-OS = 0.29 +/- 1.04; ARR 3 months post-OS = 0.32 +/- 1.08, $p=0.836$). These differences were not statistically significant.

The subgroup analysis showed a significant increase in the ARR of patients who were not receiving a disease-modifying therapy for MS (ARR 3 months pre-OS = 0.05 +/- 0.43, ARR 3 months post-OS = 0.46 +/- 1.28, $p=0.008$). The ARR did not increase for patients receiving a highly effective disease-modifying therapy (ARR 3 months pre-OS = 0 +/- 0, ARR 3 months post-OS = 0 +/- 0, $p=1$), nor did it increase for patients receiving a platform disease-modifying therapy (ARR 3 months pre-OS = 0.17 +/- 0.82, ARR 3 months post-OS = 0.17 +/- 0.82, $p=1$).

We also observed a significant increase in the ARR in the three months following OS compared to the three months prior to OS if the OS protocol included the use of GnRH agonists ($n=28/152$, ARR 3 months pre-OS = 0 +/- 0, ARR 3 months post-OS = 0.86 +/- 1.67, $p=0.020$). This increase in ARR was not observed for protocols using GnRH antagonists ($n=50/152$, ARR 3 months pre-OS = 0.08 +/- 0.57, ARR 3 months post-OS = 0.24 +/- 0.96, $p=0.423$) or for protocols using gonadotrophins alone ($n=74/152$, ARR 3 months pre-OS = 0.11 +/- 0.65, ARR 3 months post-OS = 0.16 +/- 0.79, $p=0.766$).

Conclusions

Our study confirmed an increase in the risk of MS relapse in the three months following OS compared to the three months prior to OS in female patients undergoing OS in the Franche-Comté, Bourgogne and Alsace regions of France between 1st January 2000 and 31st March 2023. The use of GnRH agonists in the OS protocol was associated with a higher risk of MS relapse than the use of GnRH antagonists or of gonadotrophins alone. The use of a disease-modifying therapy for MS at the time of the ART procedure was associated with a lower risk of MS relapse in the period studied.

We did not observe a significant change in the ARR in the 3 months following OS compared to the two control periods: the 12 months prior to OS and the 12 months following OS.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system (CNS).¹ MS primarily affects female patients, with a sex ratio of 3:1, and most often appears in young adults.² The possibility of pregnancy is therefore relatively high in this population, and its impact on the inflammatory activity of MS is increasingly well understood.^{3 4} These patients' fertility appears to be similar to that of the general population,⁵ but some patients have recourse to assisted reproductive technologies (ART) if they experience difficulties in having a spontaneous ongoing pregnancy.

Some studies have investigated the increased risk of MS relapse in female patients undergoing ART procedures. Five studies conducted between 2006 and 2012^{6 7 8 9 10} showed an increase in the annualized relapse rate (ARR) following ART procedures, primarily in patients receiving Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists in parallel with ovarian stimulation (OS). In 2019, a sixth study¹¹ did not show any increase in ARR in the three months following OS. The main limitation of these studies was the small sample size studied (between 6 and 32 patients). Two more recent studies^{12 13} carried out on larger populations (225 and 65 patients, respectively) did not show an increase in ARR following different ART procedures including in-vitro fertilisation (IVF) with or without intracytoplasmic sperm injection (ICSI), OS or embryo transfer (ET). These two studies used data from administrative databases that record reimbursements for health-care interventions in order to indirectly identify patients with MS, MS relapses, and the ART technique used.

The aim of our study was to use medical databases to investigate the risk of MS relapse following an ART procedure including OS (intrauterine insemination (IUI), IVF, or IVF-ICSI) performed in an accredited centre in the Alsace, Bourgogne, or Franche-Comté regions of France in female patients with MS or clinically isolated syndrome (CIS).

Materials and methods

We conducted a retrospective, observational, multi-centre study in the Alsace, Bourgogne and Franche-Comté regions of France. These three regions include 4,719,945 inhabitants, equivalent to 6.97% of the French population.¹⁴

Study population

Inclusion criteria

We included all female patients registered in the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) in these three regions who had received a diagnosis of CIS or MS prior to their first OS or in the year following it. We included patients who had undergone an ART procedure with OS between 1st January 2000 and 31st March 2023 in an accredited centre in Alsace, Bourgogne or Franche-Comté.

Exclusion criteria:

We excluded patients whose diagnosis did not fulfil the criteria set out by McDonald 2017,¹⁵ and those who had been given a diagnosis for another demyelinating disorder of the CNS, such as neuromyelitis optica,¹⁶ myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease^{17 18} or radiologically isolated syndrome.¹⁹ Patient records with missing neurological or gynaecological information were excluded.

We also excluded ART procedures (IVF or IUI) that were not preceded by OS.

Data collection

Databases

EDMUS is a European software designed for the collection of standardised medical information for all patients with MS or a related disorder. This data is collected by healthcare professionals as part of these patients' ongoing neurological care.

In France, all ART-accredited centres are listed by the *Agence de la biomédecine* (French national Biomedicine Agency).²⁰ We contacted all the accredited centres in Alsace, Bourgogne and Franche-Comté that had performed ART procedures between 1st January 2000 and 31st

March 2023. Of the 17 centres, 16 responded positively to our research project and granted us access to their databases.

We cross-referenced the administrative data (married name, maiden name, first name and birth date) of these centres' databases with the EDMUS in order to identify the patients with MS or CIS who had undergone ART procedures between 1st January 2000 and 31st March 2023 in Alsace, Bourgogne and Franche-Comté.

Data collected:

For each of the patients included in the study, we collected the following information:

- Neurological data: We used the EDMUS and patients' medical records to collect: the dates of each relapse that affected the CNS, treatment (or not) of the relapse with intravenous steroids, use of disease-modifying therapy (with start and end dates), all clinical evaluations using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and any changes thereof in the months preceding and following OS.
- Obstetric-gynaecological data: We collected from the patient records held at the ART centres: the type of ART used (IUI, IVF or IVF-ICSI), the protocol used for each OS (gonadotrophins alone or associated with GnRH agonists or antagonists), dates of OS (OS start date, date of 'trigger shot' and date of fertilisation), and the outcome of each ART procedure (absence of pregnancy, or pregnancy (including spontaneous abortion, elective abortion and pregnancy carried to term)).

Each patient record was examined individually in order to confirm the MS or CIS diagnosis according to the McDonald 2017 criteria,¹⁵ the onset of a relapse,²¹ the ART technique and the OS protocol (gonadotrophins + GnRH agonist, gonadotrophins + GnRH antagonist or gonadotrophins alone).

Aims and statistical analyses

Primary aim

The primary aim of this study was to investigate an increase in the inflammatory activity of MS in the three months following OS compared to the three months prior to OS. We therefore calculated the ARR for these two periods, considering each OS as a distinct event.

We used a Wilcoxon signed-rank test (non-parametric test that allows the comparison of dependent groups) to compare the ARRs, with a significance threshold of $p < 0.05$. ARR was reported as mean +/- standard deviation.

Secondary aim

The secondary aim was to compare the ARRs from the 3 months following OS to the ARRs from two control periods: the 12 months prior to OS and the 12 months following it. These analyses were also conducted using a Wilcoxon signed-rank test for paired samples.

The comparison of the ARRs from the 3 months following OS with the ARRs from the 12 months prior to OS allow us to consider the possibility that the ART procedures were performed in a period when the MS was less active (either by the patient's own wishes or on the recommendation of their healthcare provider).

The comparison of the ARR from the three months following the OS with that of the following year allows us to observe the medium-term changes in the inflammatory MS activity.

Subgroup analyses

For each of the two aims, we performed a subgroup analysis in order to investigate the relationship between the risk of relapse and the MS disease-moderating therapy at the time of the OS (presence or not of the therapy, platform therapy or highly effective therapy), the type of ART technique used (IUI, IVF or IVF-ISCI), the OS protocol (gonadotrophins alone, or associated with GnRH agonists or antagonists) and outcome of the ART procedure (early-stage pregnancy — including spontaneous abortion, elective abortion and pregnancies carried to term — or absence of pregnancy).

The patients were considered as receiving a disease-modifying therapy if they had been taking Natalizumab or Ocrelizumab for more than two months, Fingolimod or Dimethyl Fumarate for

more than three months, or Beta interferons or Glatiramer acetate for more than six months. Ocrelizumab, Natalizumab and Fingolimod were considered as highly effective therapies. Dimethyl Fumarate, Beta interferons and Glatiramer acetate were considered as platform therapies.

Ethical considerations

This retrospective, observational study was outside of the remit of the Jardé law, which is applicable to prospective studies conducted on human subjects. The data collection and analysis for this study was conducted in accordance with the relevant policies on data protection and security. The centre conducting the study, the *Centre Hospitalier et Universitaire de Besançon* (Besançon University Hospital) has been certified as compliant with the MR-004 (reference methodology for the treatment of confidential data for the purposes of research) by the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL, French National Commission for Data Protection and Individual Freedom). The study reference code is "2020/516".

In France, neurologists using the EDMUS software participate in the l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP, French Multiple Sclerosis Observatory) and patients registered in this database give their written consent for the use of their anonymised data for research purposes.

No patients opposed the use of the data obtained from their ART patient records.

Results

Identification of patients to include

By cross-referencing the EDMUS databases of the University Hospitals in Strasbourg (3533 patients), Dijon (1921 patients) and Besançon (1593 patients) with the lists from the 16 ART centres in Alsace, Bourgogne and Franche-Comté, we obtained the records of 75 patients who were being followed-up for MS or CIS and who had undergone OS between 1st January 2000 and 31st March 2023 in the context of an ART procedure (IUI, IVF or IVF-ICSI). All available data from each centre was processed.

Table 1: Time period of available data and number of shared patient records found in each accredited ART centre.

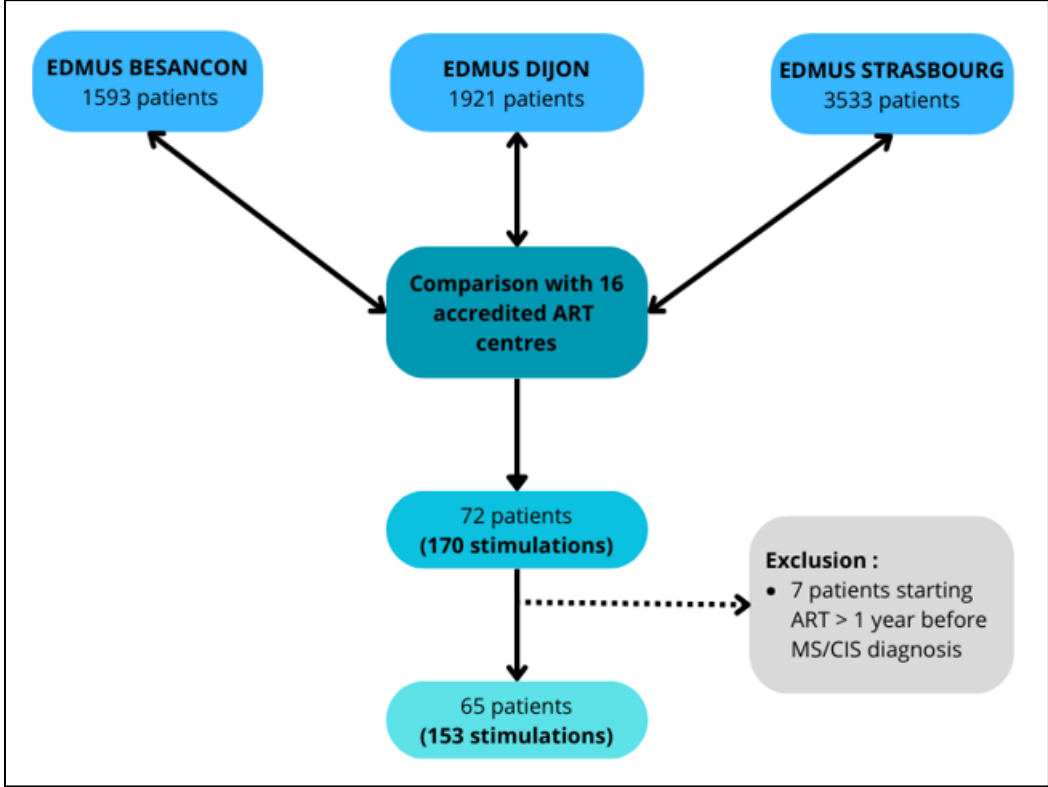
Accredited ART centre	Time period of available data	Number of patient records in common with EDMUS
CHU Dijon	2005 – 2023	26
CHU Besançon	2008 – 2023	21
CHU Strasbourg	2019 – 2023	9
Polyclinique Franche-Comté	2014 – 2023	9
CH Mulhouse	2002 – 2023	5
Laboratoire Pégon Mulhouse	2002 – 2023	2
Laboratoire Lenys Colmar	2018 – 2023	2
Laboratoire Diaconat Mulhouse	2000 – 2023	1

No complete and overlapping patient records were found between the EDMUS and the patients followed up at Laboratoire Bruant (Dijon), Laboratoire Maymat (Nevers), Laboratoire MLab BIO+ (Auxerre), Laboratoire MLab BIO+ (Sens), Laboratoire Barrand (Colmar), Laboratoire des Vosges (Strasbourg), Laboratoire Klumpp (Strasbourg) or Laboratoire Central (Haguenau).

Of these 75 patient records, 3 were duplicate (patients treated in multiple centres). These three records were merged. Of the 72 remaining patients, 7 had started ART procedures more than a year before their MS or CIS diagnosis. These seven patients were therefore excluded from the study.

We therefore included 65 patients who had undergone an ART procedure with OS during the study period and who had received their MS or CIS diagnosis either before their first procedure or in the year following it.

Figure 6: Flow diagram



Population characteristics

In our study population, 26 patients were followed up by a neurologist in Franche-Comté, 27 in Bourgogne and 12 in Alsace. The average age of disease onset was 28.7 +/- 6.6 years. Three patients (4.6%) were diagnosed with CIS, not followed by MS, whereas 58 patients (89.2%) were diagnosed with relapsing-remitting MS (RRMS) at the time of OS. The full population characteristics are reported in Table 2.

The median EDSS score before the first OS was 1.0 for the patients in Franche-Comté and Bourgogne, and 0.0 for the patients in Alsace. After the final OS, the median EDSS was 1.0 in all three regions.

At the time of the first OS, 44.6% of patients were receiving a disease-modifying therapy: 32.3% were receiving a platform therapy (12 on Beta interferons, 6 on Glatiramer acetate, 3 on Dimethyl Fumarate) and 12.3% were receiving a highly effective therapy (7 on Natalizumab and 1 on Ocrelizumab).

At the end of the final OS, 43.1% patients were receiving a disease-modifying therapy: 27.7% were receiving a platform therapy (10 on Beta interferons, 5 on Glatiramer acetate, 3 on Dimethyl Fumarate) and 15.4% were receiving a highly effective treatment (9 on Natalizumab and 1 on Ocrelizumab). No patient was being treated with Teriflunomide, Fingolimod, or Cladribine.

The average age of the patients at the time of the first OS was 33.9 years ($SD = 5.2$). The majority of the ART procedures performed were IUIs (between 39.3% and 65.7% according to the region).

The average number of OSs per patient was 2.34 ($SD = 1.73$) (between 1 and 9 OSs per patient) with a period of between 1 month—7 years from the first to the last OS. The average time between OSs was 5.90 months ($SD = 8.48$) (between 1 and 56 months in the whole population).

We observed 12 relapses in our study period. Six relapses occurred after the first OS, one occurred after the second OS, two after the third OS, two after the fourth, and one relapse occurred after six OSs (Figure 2).

Figure 7: Description of relapses as a function of the time between the relapse and the OS and the number of previous stimulations.



MS: multiple sclerosis, OS: ovarian stimulation

For patients who had undergone multiple OSs over a short period of time, a relapse occurring over two periods of interest was only counted once (recorded only for the later stimulation) in order to avoid a cumulative effect.

Most often, the ART protocols used gonadotrophins alone (48.7%). In a third of cases, a GnRH antagonist was also used (32.9%), more rarely GnRH agonists were used alongside the gonadotrophins (18.4%). In our study, 27.6% (42/152) of ART procedures resulted in pregnancy: 19.1% (29/152) were carried to term, 7.9% (12/152) resulted in a spontaneous abortion and 0.7% (1/152) resulted in an elective abortion.

Table 2: Population characteristics

Neurological characteristics (n)	Franche-Comté (26)	Bourgogne (27)	Alsace (12)	Total (65)
Age at disease onset (years) (mean +/- SD)	28.3 +/- 5.6	28.2 +/- 7.0	30.1 +/- 7.7	28.7 +/- 6.6
Type of demyelinating pathology				
> CIS	0 (0.0%)	2 (7.4%)	1 (8.3%)	3 (4.6%)
> RRMS	24 (92.3%)	24 (88.9%)	10 (83.3%)	58 (89.2%)
> Progressive MS	2 (7.7%)	1 (3.7%)	1 (8.3%)	4 (6.2%)
Time between disease onset and first OS (years) (mean +/- SD)	6.0 +/- 5.5	6.4 +/- 5.4	4.6 +/- 4.2	5.9 +/- 5.2
EDSS (median)				
> before 1st OS	1.0	1.0	0.0	1.0
> after final OS	1.0	1.0	1.0	1.0
Number of patients receiving MS disease-modifying therapy (Total / platform / HE)				
> at first OS	12 / 8 / 4	13 / 10 / 3	4 / 3 / 1	29 / 21 / 8
> at final OS	13 / 7 / 6	12 / 9 / 3	3 / 2 / 1	28 / 18 / 10
Gynaecological characteristics (Number of OSs)				
Age at time of first OS (years) (mean +/- SD)	34.31 +/- 5.19	34.15 +/- 5.40	32.92 +/- 5.21	33.95 +/- 5.22
Type de procédure				
> IUI	39/70 (55.7%)	18/47 (39.3%)	23/35 (65.7%)	80/152 (52.6%)
> IVF	18/70 (25.7%)	12/47 (25.5%)	0/35 (0.0%)	30/152 (19.7%)
> IVF-ICSI	13/70 (18.6%)	17/47 (36.2%)	12/35 (34.3%)	42/152 (27.6%)
Number of OSs per patient (mean +/- SD [range])	2.76 +/- 2.09 [1-9]	1.74 +/- 1.13 [1-5]	2.92 +/- 1.73 [1-6]	2.34 +/- 1.73 [1-9]
Time between two OSs (months) (mean +/- SD [range])	5.51 +/- 8.11 [1-55]	6.00 +/- 3.87 [1-14]	6.60 +/- 11.68 [1-56]	5.90 +/- 8.48 [1-56]
Traitement used				
> Gonadotrophins alone	25/70 (35.7%)	27/47 (55.4%)	22/35 (62.8%)	74/152 (48.7%)
> GnRH agonist*	19/70 (27.1%)	8/47 (17.0%)	1/35 (2.9%)	28/152 (18.4%)
> GnRH antagonist †	26/70 (37.1%)	12/47 (25.5%)	12/35 (34.3%)	50/152 (32.9%)
Outcome				
> Full-term pregnancy	12/70 (17.1%)	12/47 (25.5%)	5/35 (14.3%)	29/152 (19.1%)
> Spontaneous abortion	4/70 (5.7%)	5/47 (10.6%)	3/35 (8.6%)	12/152 (7.9%)
> Elective abortion	1/70 (1.4%)	0/47 (0.0%)	0/35 (0.0%)	1/152 (0.7%)
> No pregnancy	53/70 (75.7%)	30/47 (63.8%)	27/35 (77.1%)	110/152 (72.4%)

SD: standard deviation, CIS: clinically isolated syndrome, MS: multiple sclerosis, RR: relapsing-remitting, OS: Ovarian Stimulation EDSS: Expanded Disability Status Scale, HE: highly effective, IUI: intra-uterine insemination, IVF: in-vitro fertilisation, ICSI: Intracytoplasmic sperm injection, GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone
 *GnRH agonists associated with gonadotrophins, †GnRH antagonists associated with gonadotrophins

Primary evaluation criteria

The mean ARR was significantly higher for the three months following OS than for the three months prior ($n = 152$, ARR 3 months pre-OS = 0.08 ± 0.56 , ARR 3 months post-OS = 0.32 ± 1.08 , $p = 0.020$).

The subgroup analysis showed a significant increase in the ARR for the three months following OS compared to the three months prior to OS in patients not receiving disease-modifying therapy for MS at the time of OS (ARR 3 months pre-OS = 0.05 ± 0.43 , ARR 3 months post-OS = 0.46 ± 1.28 , $p = 0.008$). However, we observed no increase for patients receiving a highly effective therapy (ARR 3 months pre-OS = 0 ± 0 , ARR 3 months post-OS = 0.0 ± 0 , $p = 1$) or for patients receiving a platform therapy (ARR 3 months pre-OS = 0.17 ± 0.82 , ARR 3 months post-OS = 0.17 ± 0.82 , $p = 1$).

For patients whose OS protocol included the use of GnRH agonists, we observed a significant increase in ARR in the three months following OS compared to the three months preceding it ($n = 28/152$, ARR 3 months pre-OS = 0 ± 0 , ARR 3 months post-OS = 0.86 ± 1.67 , $p = 0.02$). This increase in ARR in the three months following stimulation was not observed in protocols that used GnRH antagonists ($n = 50/152$, ARR 3 months pre-OS = 0.08 ± 0.57 , ARR 3 months post-OS = 0.24 ± 0.96 , $p = 0.02$) or gonadotrophins alone ($n = 74/152$, ARR 3 months pre-OS = 0.11 ± 0.65 , ARR 3 months post-OS = 0.16 ± 0.79 , $p = 0.766$).

In terms of the type of ART procedure used, our study showed an increase in ARR in cases of OS followed by IVF or IVF-ISCI ($n = 72$, ARR 3 months pre-OS = 0.06 ± 0.47 , ARR 3 months post-OS = 0.56 ± 1.39 , $p = 0.008$). This increase was not present when the OS was followed by IUI ($n = 80$, ARR 3 months pre-OS = 0.10 ± 0.63 , ARR 3 months post-OS = 0.10 ± 0.63 , $p = 1$).

For patients whose ART procedure did not result in pregnancy, ARR in the three months following OS was higher than ARR in the three months prior to OS, with a difference at the limit of significance (ARR 3 months pre-OS = 0.07 ± 0.53 , ARR 3 months post-OS = 0.29 ± 1.04 , $p = 0.052$). We observed no significant difference in the ARR in our study period in patients who became pregnant following the ART procedure (ARR 3 months pre-OS = 0.95 ± 0.62 , ARR 3 months post-OS = 0.38 ± 1.19 , $p = 0.18$).

Table 3: Comparison of ARR 3 months post-OS to ARR 3 months pre-OS; primary evaluation criteria and subgroup analysis.

	n	ARR 3 months pre-OS	ARR 3 months post-OS	ARR comparison (p=)
Total:	152	0.08 +/- 0.56 [0 ;4]	0.32 +/- 1.08 [0-4] {0}	0.02
Subgroups:				
MS therapy				
> Highly effective	20	0 +/- 0 [0-0]	0 +/- 0 [0-0]	1
> Platform therapy	48	0.17 +/- 0.82 [0-4]	0.17 +/- 0.82 [0-4]	1
> No current therapy	84	0.05 +/- 0.43 [0-4]	0.46 +/- 1.28 [0-4]	0.008
ART procedure				
> IUI	80	0.1 +/- 0.63 [0-4]	0.1 +/- 0.63 [0-4]	1
> IVF and IVF-ICSI	72	0.06 +/- 0.47 [0-4]	0.56 +/- 1.39 [0-4]	0.008
OS protocol				
> Gonadotrophins alone	74	0.11 +/- 0.65 [0-4]	0.16 +/- 0.79 [0-4]	0.766
> GnRH agonist	28	0 +/- 0 [0-0]	0.86 +/- 1.67 [0-4]	0.020
> GnRH antagonist	50	0.08 +/- 0.57 [0-4]	0.24 +/- 0.96 [0-4]	0.423
ART outcome				
> Pregnancy [‡]	42	0.09 +/- 0.62 [0-4]	0.38 +/- 1.19 [0-4]	0.18
> No pregnancy	110	0.07 +/- 0.53 [0-4]	0.29 +/- 1.04 [0-4]	0.052

Results expressed as mean +/- standard deviation [range]. ARR: annualized relapse rate, MS: multiple sclerosis, IUI: intra-uterine insemination, IVF: in-vitro fertilisation, ICSI: Intracytoplasmic sperm injection, GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone, ART: assisted reproductive technologies, OS: Ovarian Stimulation

*GnRH agonists associated with gonadotrophins, †GnRH antagonists associated with gonadotrophins, ‡Pregnancy: includes spontaneous abortion, elective abortion and pregnancies carried to term,

Secondary evaluation criteria

The mean ARR in the three months following OS was not statistically different when compared to the two control periods: the 12 months prior to OS (ARR 12 months pre-OS = 0.29 +/- 1.04, ARR 3 months post-OS = 0.32 +/- 1.08, p= 0.836) and the 12 months following OS (ARR 3 months post-OS = 0.32 +/- 1.08, ARR 12 months post-OS = 0.29 +/- 1.04, p= 0.836).

Comparison of ARR in the 12 months prior to OS and 3 months following OS

For patients receiving no MS disease-modifying treatment at the time of OS, the subgroup analysis did not show any significant difference in the ARR in the 12 months prior to OS compared to the 3 months following OS (ARR 12 months pre-OS = 0.32 +/- 1.09, ARR 3 months post-OS = 0.46 +/- 1.28, p= 0.428). The same was true for patients receiving a platform therapy (ARR 12 months pre-OS = 0.26 +/- 1.0, ARR 3 months post-OS = 0.17 +/- 0.82, p= 0.766) and

patients receiving highly effective treatment (ARR 12 months pre-OS = 0.21 +/- 0.92, ARR 3 months post-OS = 0.0 +/- 0, p= 0.317).

For patients who underwent IVF or IVF-ICSI, the ARR in the three months following OS was higher than in the 12 months preceding OS (ARR 12 months pre-OS = 0.22 +/- 0.92, ARR 3 months post-OS = 0.56 +/- 1.39, p= 0.091), although this increase was not statistically significant. We did not observe this increase in patients who underwent OS followed by IUI (ARR 12 months pre-OS = 0.35 +/- 1.14, ARR 3 months post-OS = 0.1 +/- 0.63, p= 0.072).

In terms of the OS protocol, the use of GnRH agonists was associated with a non-significant increase in ARR in the 3 months following OS compared to the 12 months prior to OS (ARR 12 months pre-OS = 0.29 +/- 0.15, ARR 3 months post-OS = 0.86 +/- 1.67, p= 0.129). This increase was smaller when the protocol used GnRH antagonists (ARR 12 months pre-OS = 0.4 +/- 0.21, ARR 3 months post-OS = 0.24 +/- 0.96, p= 0.53) or gonadotrophins alone (ARR 12 months pre-OS = 0.22 +/- 0.91, ARR 3 months post-OS = 0.16 +/- 0.79, p= 0.766).

For patients whose ART procedure resulted in pregnancy, the ARR for the 12 months preceding OS was not significantly different to the ARR in the 3 months following OS (ARR 12 months pre-OS = 0.29 +/- 1.04, ARR 3 months post-OS = 0.38 +/- 1.19, p= 0.705). The same was true for patients whose ART procedure did not result in pregnancy (ARR 12 months pre-OS = 0.29 +/- 1.04, ARR 3 months post-OS = 0.29 +/- 1.04, p=1).

Comparison of ARR in the 3 months following OS with ARR in the 12 months following OS

We did not observe any significant difference in the ARR for the 3 months following OS compared to the 12 months following OS for patients receiving a highly effective disease-modifying MS therapy (ARR 3 months post-OS = 0 +/- 0., ARR 12 months post-OS = 0.0 +/- 0, p= 1), for patients receiving a platform therapy (ARR 3 months post-OS = 0.17 +/- 0.82, ARR 12 months post-OS = 0.26 +/- 1.0, p= 0.766), and for patients receiving no disease-modifying MS therapy (ARR 3 months post-OS = 0.46 +/- 1.28, ARR 12 months post-OS = 0.37 +/- 1.16, p= 0.565).

In patients who underwent an IUI procedure, ARR in the 12 months following IUI with OS was higher than in the 3 months following the procedure (ARR 3 months post-OS = 0.1 +/- 0.63,

ARR 12 months post-OS = 0.3 +/- 1.06, p= 0.129). It decreased in patients who underwent OS followed by IVF or IVF-ICSI (ARR 3 months post-OS = 0.56 +/- 1.39, ARR 12 months post-OS = 0.28 +/- 1.02, p= 0.110). However, these differences were not statistically significant.

The use of GnRH agonists in the OS protocol did not significantly affect the ARR in the 3 months following OS when compared to the 12 months following OS (ARR 3 months post-OS = 0.86 +/- 1.67, ARR 12 months post-OS = 0.29 +/- 1.05, p= 0.129). The same was true for the use of GnRH antagonists (ARR 3 months post-OS = 0.24 +/- 0.96, ARR 12 months post-OS = 0.08 +/- 0.57, p= 0.346), although in both cases we observed a slight decrease in the mean ARR for the 12 months following OS. The use of gonadotrophins alone was associated with a non-significant increase in the ARR for the 12 months following OS compared to the 3 months following OS (ARR 3 months post-OS = 0.16 +/- 0.79, ARR 12 months post-OS = 0.43 +/- 1.25, p= 0.073).

ART procedures resulting in pregnancy were not associated with a significant change in the ARR for the 3 months following OS compared to the ARR for the 12 months following OS (ARR 3 months post-OS = 0.38 +/- 1.19, ARR 12 months post-OS = 0.38 +/- 0.19, p=1). Absence of pregnancy following an ART procedure was also not associated with a significant change in the ARR (ARR 3 months post-OS = 0.29 +/- 1.04, ARR 12 months post-OS = 0.26 +/- 0.98, p= 0.755).

Table 4: Comparison of ARR 3 months post-OS with ARR 12 months pre-OS and ARR 12 months post-OS; secondary evaluation criteria and subgroup analysis.

	n	ARR 3 months post-OS	ARR 12 months pre-OS	ARR 12 months post-OS	p=(3m/-12m)	p=(3m/+12m)
Total :	152	0.32 +/- 1.08 [0-4]	0.29 +/- 1.04 [0-4]	0.29 +/- 1.04 [0-4]	0.836	0.821
Subgroups						
MS therapy						
Highly effective	20	0 +/- 0 [0-0]	0.21 +/- 0.92 [0-4]	0 +/- 0 [0-0]	0.317	1
Platform therapy	48	0.17 +/- 0.79 [0-4]	0.26 +/- 1.0 [0-4]	0.26 +/- 1.0 [0-4]	0.766	0.766
No current therapy	84	0.46 +/- 1.28 [0-4]	0.32 +/- 1.09 [0-4]	0.37 +/- 1.16 [0-4]	0.428	0.565
ART procedure						
IUI	80	0.1 +/- 0.63 [0-4]	0.35 +/- 1.14 [0-4]	0.30 +/- 1.06 [0-4]	0.073	0.129
IVF and IVF-ICSI	72	0.56 +/- 1.39 [0-4]	0.22 +/- 0.92 [0-4]	0.28 +/- 1.02 [0-4]	0.091	0.110
OS protocol						
Gonadotrophins alone	74	0.16 +/- 0.79 [0-4]	0.22 +/- 0.91 [0-4]	0.43 +/- 1.25 [0-4]	0.766	0.073
GnRH agonists*	28	0.86 +/- 1.67 [0-4]	0.29 +/- 1.05 [0-4]	0.29 +/- 1.05 [0-4]	0.129	0.129
GnRH antagonists†	50	0.24 +/- 0.96 [0-4]	0.4 +/- 1.21 [0-4]	0.08 +/- 0.57 [0-4]	0.530	0.346
ART outcome						
Pregnancy‡	42	0.38 +/- 1.19 [0-4]	0.29 +/- 1.04 [0-4]	0.38 +/- 1.19 [0-4]	0.705	1
Absence of pregnancy	110	0.29 +/- 1.04 [0-4]	0.29 +/- 1.04 [0-4]	0.26 +/- 0.98 [0-4]	1	0.755

Results expressed as mean +/- standard deviation [range]. ARR: annualized relapse rate, MS: multiple sclerosis, IUI: intra-uterine insemination, IVF: in-vitro fertilisation, ICSI: Intracytoplasmic sperm injection, GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone, MAR: medically assisted reproduction, OS: Ovarian stimulation

*GnRH agonists associated with gonadotrophins, †GnRH antagonists associated with gonadotrophins ‡Pregnancy: includes spontaneous abortion, elective abortion and pregnancies carried to term

Discussion

The aim of our study was to investigate the risk of MS relapse following OS as part of an ART procedure in patients with MS or CIS.

Population design

We included in our study patients with a diagnosis of CIS, who had experienced at least one relapse. Today, CIS diagnoses are less and less frequent,² notably due to the evolution of diagnostic criteria and the increased detection performance of cerebral and spinal cord MRI compared to the 2000s. Thus, many initial diagnoses of CIS are rapidly classified as MS, and managed as such. We also included patients whose diagnosis of MS was made in the year following ovarian stimulation (n = 4), as it seemed unlikely that a first attack occurring in the year following ovarian stimulation would be independent of the latter.^{7 8 9}

10 11 25 26

Conversely, we excluded from our study patients with a diagnosis of RIS, as the absence of relapse made the calculation of a ARR uninterpretable. This situation did not arise during data collection.

On the gynecological front, we chose to include patients undergoing various ART procedures (such as IUI, IVF or IVF with ICSI) when these procedures involved ovarian stimulation (and not those following the natural female hormonal cycle). Indeed, some studies suggest that hormonal changes associated with ovarian stimulation (notably plasma estrogen concentrations)^{9 23} have a pro-inflammatory action on the patient's immune system, which may favor the onset of relapses.

The characteristics of our population were consistent with the literature in terms of age of MS onset² (28.7 +/- 6.6 years), type of MS² (89.2% relapsing-remitting MS and 6.2% progressive MS), and success rate of ART procedures²⁷ (19.1% pregnancies carried to term).

Results of the statistical analysis

Analysis of the healthcare records of the patients included in our study showed an increase in the risk of MS relapse in the three months following OS compared to the three months prior to OS in patients treated in an accredited ART centre in Bourgogne, Franche-Comté or Alsace between 2000 and 2023.

The subgroup analysis revealed that one of the factors associated with an increased risk of relapse was the use of GnRH agonists in the OS protocol ($n= 28/152$, ARR 3 months pre-OS= 0 +/- 0, ARR 3 months post-OS = 0.86 +/- 1.67, $p = 0.020$) rather than GnRH antagonists or gonadotrophins alone. This increased risk has been reported in other clinical studies.⁶ The increased risk may be related to an increase in the production of proinflammatory cytokines or to the higher levels of lymphocyte proliferation and activation when GnRH agonists are used compared to GnRH antagonists.^{22 23 9}

The risk of MS relapse did not increase in patients who underwent an IUI procedure, however it did increase in patients who underwent IVF or IVF-ICSI procedures. These results are in line with the results discussed in the previous paragraph, since 78.7% ($n=63/80$) of OS protocols associated with IUI procedures in our study used gonadotrophins alone, and 12.5% ($n=10/80$) used GnRH antagonists.

Patients receiving a highly effective or platform disease-modifying therapy at the time of the ART procedure did not show an increased ARR in the three months following OS compared to the three months prior to OS. However, the ARR did increase for patients not receiving a disease-modifying therapy (ARR 3 months pre-OS= 0.05 +/- 0.43, ARR 3 months post-OS = 0.46 +/- 1.28, $p= 0.008$). These results are reassuring and suggest that patients starting ART should be prescribed disease-modifying therapy whenever possible, particularly since there are now multiple available treatments that are compatible with pregnancy.^{24 25}

Additionally, ART procedures resulting in pregnancy were associated with a lower risk of MS relapse in our study period (ARR 3 months pre-OS = 0.07 +/- 0.53, ARR 3 months post-OS = 0.29 +/- 1.04, $p = 0.052$). This is consistent with the immunotolerance caused by the sex hormones during pregnancy, which leads to a decreased risk of MS relapse during pregnancy. Inversely, failure of the ART procedure leads to a rapid and substantial decrease in the levels of circulating sex hormones (similar to the postpartum decrease in these hormones) which may therefore increase the risk of relapse.³

We hypothesised that patients might start ART procedures more often in periods of low inflammatory activity, either due to the patient's wishes or on the recommendation of the neurologist. This could lead to an artificial decrease in the ARR 3 months prior to OS, thereby increasing the statistical difference with the ARR 3 months after OS due to a regression toward the mean. The ARR for the 3 months prior to OS in our study (0.08) was lower than that found in previous studies (ARR = 0.32 in Hughes et al²⁶ ; ARR = 0.20 in Mainguy et al¹²).

In order to take into account this potential bias, we compared the ARR from the 12 months prior to OS (0.29, in line with literature data^{12 26}), to the ARR from the 3 months following OS. This analysis did not show any significant increase in the ARR (ARR 12 months pre-OS = 0.29 +/- 1.04, ARR 3 months post-OS = 0.32 +/- 1.08, $p = 0.836$). This result is in line with the most recent studies on the subject^{11 12 13} and is also reassuring concerning the risk of MS relapse following an ART procedure. These results suggest that OS during a period of low MS activity reduces the risk of relapse following OS.

This hypothesis is also supported by the lack of increase in ARR in the 12 months following OS compared to the ARR in the 3 months following OS (ARR 3 months post-OS = 0.32 +/- 1.08, ARR 12 months post-OS = 0.29 +/- 1.04, $p = 0.836$). The variation in ARR over the course of the 12 months following OS is more difficult to interpret due to the numerous factors that could influence the likelihood of MS relapse, such as starting or re-starting a disease-modifying therapy, or carrying a pregnancy to term.

Strengths of this study

One of the strengths of our study is the data collection method: the MS or CIS diagnosis and the identification of relapses was based on clinical and radiological data and used the medical information available in the EDMUS, checked against the patient records.

The two most recent studies^{12 13} investigating the risk of MS relapse following ART procedures used data from administrative databases that record reimbursements for healthcare acts. The studies used algorithms to identify patients within these databases who had MS, as well as MS relapses. This method allows the inclusion of a large number of patients, which increases the statistical power of the study. However, these studies are subject to a selection bias when information is not recorded (patient not registered as having a long-term illness, MS relapse not treated, etc.). The studies may also be subject to a classification bias depending on the algorithm used (steroids may have been administered following a clinical fluctuation, a relapse may have been treated multiple weeks after onset, etc.).

Using medical databases also allowed us to eliminate recall bias, which can be present when questionnaires are used to identify an MS diagnosis or relapse.^{7 8}

Furthermore, examination of the patient records allowed us to confirm the MS or CIS diagnosis for each patient according to the McDonald 2017 criteria,¹⁵ which also improved the homogeneity of our cohort, despite the changes to the MS diagnostic criteria over the course of the period of interest for our study.

Finally, use of the OFSEP database and EDMUS software allowed us to include patients followed up in both hospital and community settings, which avoided selection bias related to the exclusive use of hospital databases.

Limitations

One of the primary limitations of our study is its retrospective nature (which is the case for seven of the eight studies published on this subject at the present time) which gives a lower level of proof than a prospective cohort.

Our data collection was limited by the refusal of one of the accredited ART centres to participate in the study, and by the availability (or unavailability) of the ART data in each of the centres. The patient records were recorded in different forms (paper records or data collection software, whether specifically adapted to ART or not), and available for different time periods for each centre (see Table 1). This may explain the lower number of OSs performed in the ART centre in Strasbourg (data for 2019–2023 available on the JFIV software) than we would expect for a centre that is larger than the Besançon and Dijon hospital centres.

Furthermore, we included patients who had undergone an ART procedure between 1st January 2000 and 31st March 2023. This period is longer than previous studies on the subject (^{6 7 8 9 10 11 12 13}), and therapeutic practices have progressed over time. New recommendations have been published on the disease-modifying treatments for MS for patients trying to become pregnant.²⁷ The proportion of patients treated has therefore changed over time, leading to a reduction in relapses.

Conclusions

Our study confirmed an increase in the risk of MS relapse in the three months following OS compared to the three months prior to OS in patients treated in the Franche-Comté, Bourgogne and Alsace regions of France between 1st January 2000 and 31st March 2023. However, disease-modifying therapies for MS were not associated with an increase in ARR in the three months following OS. We observed an increase in ARR in the three months following OS in patients whose OS protocol included the use of GnRH agonists, however this increase was not present in patients receiving a disease-modifying therapy.

These results suggest that female patients with MS should not be discouraged from starting ART procedures, although particular attention should be given to patients during this period, and pregnancy should be prepared for as far as possible. This preparation would include putting in place an optimal disease-modifying treatment appropriate to the type of MS and compatible with pregnancy in order to guarantee optimal control of the MS during OS and the best possible conditions for pregnancy.^{28 29}

Future research should include a control group in order to remove statistical bias inherent in intra-group analyses (comparison of ARR before and after OS for each patient is subject to regression toward the mean). Additionally, the creation of a statistical model that includes the number of OS preceding a relapse would allow the potential cumulative effect of repeated OS to be taken into account.

References

1. 15 - Multiple Sclerosis and other neuroinflammatory pathologies | www.cen-neurologie.fr.
2. OFSEP - Cohort description.
3. Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P. & Moreau, T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N. Engl. J. Med.* 339, 285–291 (1998).
4. Vukusic, S. & Confavreux, C. [Multiple sclerosis and pregnancy]. *Rev. Neurol. (Paris)* 162, 299–309 (2006).
5. Roux, T. *et al.* Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J. Neurol.* 262, 957–960 (2015).
6. Laplaud, D.-A., Lefrère, F., Leray, E., Barrière, P. & Wiertlewski, S. [Increased risk of relapse in multiple sclerosis patients after ovarian stimulation for in vitro fertilization]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 35, 1047–1050 (2007).
7. Hellwig, K. *et al.* Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J. Neurol.* 255, 592–593 (2008).
8. Hellwig, K., Schimrigk, S., Beste, C., Muller, T. & Gold, R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 61, 65–68 (2009).
9. Correale, J., Farez, M. F. & Ysraelit, M. C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann. Neurol.* 72, 682–694 (2012).
10. Michel, L. *et al.* Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 796–802 (2012).
11. Bove, R. *et al.* Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 26, 1410–1419 (2020).
12. Mainguy, M. *et al.* Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology* 99, e1916–e1925 (2022).
13. Graham, E. L. *et al.* Inflammatory Activity After Diverse Fertility Treatments. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* 10, e200106 (2023).
14. Welcome - Insee - *Institut national de la statistique et des études économiques*.

15. Thompson, A. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162–173 (2018).
16. Banwell, B. *et al.* Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 22, 268–282 (2023).
17. Marignier, R. *et al.* Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 20, 762–772 (2021).
18. NMOSD and MOGAD: Considerations about Diagnosis and Treatment. *ECTRIMS*
19. Lebrun-Frénay, C. *et al.* The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain J. Neurol.* 146, 3431–3443 (2023).
20. Find the ART centre closet to you. *Assistance médicale à la procréation*
21. Poser, C. M. *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 13, 227–231 (1983).
22. Jacobson, J. D., Nisula, B. C. & Steinberg, A. D. Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs. *Endocrinology* 134, 2516–2523 (1994).
23. Sung, N. *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues lead to pro-inflammatory changes in T lymphocytes. *Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N 1989* 76, 50–58 (2016).
24. CRAT, L. Ocrelizumab – Pregnancy – Le CRAT.
25. Pregnancy recommendations in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders – sfsep.org.
26. Hughes, S. E. *et al.* Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 20, 739–746 (2014).
27. RECOMMANDATIONS: MS and pregnancy – sfsep.org.
28. Vukusic, S. *et al.* Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 29, 11–36 (2023).
29. Oreja-Guevara, C. *et al.* Assisted Reproductive Techniques in Multiple Sclerosis: Recommendations from an Expert Panel. *Neurol. Ther.* 12, 427–439 (2023).

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
INTRODUCTION	5
I. Sclérose en plaques.....	7
1. Définition et épidémiologie.....	7
2. Formes cliniques et critères diagnostics	8
II. SEP et grossesse	12
III. SEP et procédures d'AMP.....	14
1. Définition.....	14
2. Techniques d'AMP.....	15
3. Épidémiologie.....	18
IV. Revue de la littérature.....	19
V. Justification de l'article.....	22
VI. Bibliographie	23
ARTICLE	29
Abstract.....	31
Introduction	31
Aims.....	31
Materials and methods.....	31
Results.....	32
Conclusions	33
Introduction.....	34
Materials and methods.....	35
Study population.....	35

Data collection	35
Aims and statistical analyses.....	37
Ethical considerations	38
Results.....	39
Identification of patients to include	39
Population characteristics.....	40
Primary evaluation criteria	44
Secondary evaluation criteria	45
Discussion	49
Population design.....	49
Results of the statistical analysis	50
Strengths of this study	52
Limitations.....	53
Conclusions.....	54
References	55
TABLE DES MATIERES.....	57

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : Delabrouille Cauliez Salomé

Thèse soutenue le : 16 octobre 2024

Titre de la thèse : Évaluation du risque de poussées de sclérose en plaques au décours de stimulations ovariennes réalisées dans le cadre de procédures d'assistance médicale à la procréation.

Résumé :

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central, touchant majoritairement les femmes jeunes, en âge de procréer. La question d'un désir de grossesse est donc fréquente au cours de la maladie, avec parfois la nécessité d'un recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

Objectif : Le but de notre étude était de comparer le taux annualisé de poussées (TAP) au cours des 3 mois suivant une stimulation ovarienne au TAP des 3 mois précédents ; puis de rechercher une interaction entre le risque de poussées et le traitement de fond de la SEP, le type de procédure d'AMP, le protocole de stimulation et l'issue de l'AMP.

Matériel et méthode : Nous avons inclus l'ensemble des patientes référencées dans la base de données EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) présentant un diagnostic de syndrome cliniquement isolé (CIS) ou de SEP, et ayant réalisé une procédure d'AMP avec stimulation ovarienne entre le 1er janvier 2000 et le 31 mars 2023, dans l'un des centres agréés d'Alsace, de Bourgogne ou de Franche-Comté.

Résultats : 65 patientes ayant réalisé 152 stimulations ovariennes ont été incluses. Le TAP moyen était significativement augmenté au cours des 3 mois suivant une stimulation, comparativement aux 3 mois précédents ($p= 0.02$). Il existait aussi une majoration du TAP à 3 mois post-stimulation si le protocole de stimulation comprenait l'utilisation d'agonistes de la GnRH ($p= 0.020$), en cas de fécondation in vitro (FIV) ou de FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ISCI) ($p= 0.008$), et en l'absence de traitement de fond de la SEP au moment de l'AMP ($p= 0.0078$).

Conclusion : Notre étude a confirmé une augmentation du risque de poussées de SEP au cours des 3 mois suivant une stimulation comparativement aux 3 mois précédant celle-ci. Les facteurs associés à un risque plus important étaient la réalisation d'une FIV ou d'une FIV-ISCI plutôt qu'une IUI, et l'utilisation d'agonistes de la GnRH plutôt que des antagonistes de la GnRH ou des gonadotrophines seules. A l'inverse, la présence d'un traitement de fond de la SEP au moment de l'AMP était associée à un plus faible risque de poussées de SEP sur notre période d'intérêt.

Mots clés : Sclérose en plaques, assistance médicale à la procréation, stimulation ovarienne.