

**Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le 11 décembre 2018

par

**Philippine PASQUET**

née le 26 août 1994, à Gourdon

**Les traitements de fond de la sclérose en plaques chez la femme  
enceinte : état des lieux des demandes de renseignements reçues  
par le centre régional de pharmacovigilance de Limoges entre  
janvier 2008 et septembre 2018**

Thèse codirigée par :

Mme le Docteur Monique AMANIOU et Mme le Docteur Jeanne MOREAU

Examineurs :

Mme. le Professeur Catherine FAGNERE

Mme. le Docteur Monique AMANIOU

Mme. le Docteur Jeanne MOREAU

Mme. le Docteur Agnès MERY

Président

Juge

Juge

Juge





**Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le 11 décembre 2018

par

**Philippine PASQUET**

née le 26 août 1994, à Gourdon

**Les traitements de fond de la sclérose en plaques chez la femme  
enceinte : état des lieux des demandes de renseignements reçues  
par le centre régional de pharmacovigilance de Limoges entre  
janvier 2008 et septembre 2018**

Thèse codirigée par :

Mme le Docteur Monique AMANIOU et Mme le Docteur Jeanne MOREAU

Examineurs :

Mme. le Professeur Catherine FAGNERE

Mme. le Docteur Monique AMANIOU

Mme. le Docteur Jeanne MOREAU

Mme. le Docteur Agnès MERY

Président

Juge

Juge

Juge



## Liste des enseignants

---

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESEURS :  
Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**  
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

### PROFESSEURS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 <sup>er</sup> novembre 2018)
<b>JOST</b> Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 <sup>er</sup> novembre 2016 pour 2 ans)



## **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Élise	PHARMACOLOGIE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>MUSUAMBA TSHINANU</b> Flora	PHARMACOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**VIGNOLES** Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**BONNET** Julien

PHARMACOLOGIE  
(01.10.2016 au 31.08.2018)

**LAVERDET** Betty

PHARMACIE GALENIQUE  
(01.09.2016 au 31.08.2018)

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

**DREYFUSS** Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

**MOESCH** Christian

(1<sup>er</sup> janvier 2017 - 1<sup>er</sup> janvier 2019)

*A mon papa,*

## Remerciements

---

**À Madame le Professeur Catherine FAGNERE**, Vice-Doyen de la Faculté de Pharmacie de Limoges et Professeur de Chimie Thérapeutique et de Chimie Organique,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour la qualité de vos enseignements et votre bienveillance à l'égard des étudiants,

Recevez ici mes plus sincères remerciements.

**À Madame le Docteur Monique AMANIOU**, Médecin, praticien attaché au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges,

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et avoir accepté de codiriger ce travail,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,

Pour tout le temps que vous m'avez consacré, votre implication et vos conseils avisés,

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

**À Madame le Docteur Jeanne MOREAU**, Maître de conférences de Microbiologie, Parasitologie et Immunologie à la Faculté de Pharmacie de Limoges,

Pour avoir accepté de codiriger cette thèse,

Pour la relecture de ce travail et vos conseils avisés,

Pour l'honneur que vous me faites de prendre part à ce jury,

Veillez trouver ici mes très sincères remerciements.

**À Madame le Docteur Agnès MERY**, Pharmacien titulaire de la pharmacie Dupuytren à Pierre-Buffière,

Pour m'avoir accueillie et formée dans ton officine avec beaucoup d'implication et d'enthousiasme,

Pour m'avoir transmis la passion de notre beau métier de pharmacien,

Pour l'honneur que tu me fais de prendre part à ce jury,

Pour toute ta confiance et ta bienveillance à mon égard,

Je te remercie du fond du cœur.

**À Monsieur le Professeur Laurent Magy**, Neurologue au CHU Dupuytren à Limoges,

Pour vos conseils et votre aide pour la rédaction de cette thèse,

Recevez ici mes remerciements les plus sincères.

### **À mes parents,**

Papa, j'espère que depuis là-haut tu es fier de tout le chemin que j'ai parcouru.

Peu importe où tu es, tu seras toujours dans mon cœur.

Maman, merci pour ton soutien et ton amour inconditionnels.

La confiance que tu as toujours eu en moi m'a permis de réussir mes études dans les meilleures conditions.

Reçois ce travail comme un témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.

### **À mes frères, Célin et Gabriel,**

Pour notre complicité et tous les bons moments passés ensemble malgré les chamailleries.

Merci d'être là.

### **À mes grands-parents,**

Papi Jean et Mamie Yvette, merci d'avoir toujours été présents pour moi.

Papi Bernard et Mamie Jo, merci pour les valeurs que vous m'avez transmises.

### **À tous les autres membres de ma famille,**

Merci d'être si aimants et soudés.

### **À mes « p'tits culs » adorés : Camille L, Camille N, Camille S, Claire, Justine, Élise, Lucie et Marjolène,**

Merci les filles pour ces six belles années passées à vos côtés.

Tous les merveilleux moments que nous avons partagés resteront gravés à jamais dans ma mémoire.

J'attends avec impatience les prochains chapitres de nos aventures !

### **À Mathilde,**

Qui aurait cru sur cette plage espagnole où nous nous sommes rencontrées lorsque nous étions enfants que nous deviendrions consœurs ?

Merci pour tous les bons moments partagés et pour ton soutien sans faille durant la PACES.

Je te souhaite beaucoup de bonheur, tant sur le plan personnel que professionnel.

**À tous les gens rencontrés sur les bancs de la fac, camarades de promo ou de corpo,**

Merci pour tous les bons moments passés à vos côtés au cours de ces six années d'études.

**À l'équipe de la Pharmacie Dupuytren de Pierre-Buffière : Agnès, Laure, Sandrine et Vanessa,**

Merci les filles de m'avoir accueillie chaleureusement et intégrée dans l'équipe.

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises et tous les bons moments passés avec vous.

**Aux équipes des pharmacies du Golf au Cap d'Agde, et Philipparie à Limoges,**

Merci de m'avoir accueillie et formée au cours de mes études.

**À Théophile,**

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements pour la rédaction de cette thèse. Vivement notre nouvelle vie au soleil !

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ADN	acide désoxyribonucléique
ALD	affection longue durée
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	agence régionale de santé
AS	avortement spontané
ASMR	amélioration du service médical rendu
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
AVC	accident vasculaire cérébral
BAV	bloc auriculo-ventriculaire
BCG	vaccin bilié de Calmette et Guérin
BHE	barrière hémato-encéphalique
CEPS	comité économique des produits de santé
CHU	centre hospitalier universitaire
CMV	cytomégalovirus
CRAT	centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV	centre régional de pharmacovigilance
CSP	code de la santé publique
DCI	dénomination commune internationale
DFG	débit de filtration glomérulaire
DIU	dispositif intra-utérin
DT2	diabète de type 2
EBV	Epstein-Barr virus
ECG	électrocardiogramme
EDSS	expanded disability status scale (échelle de cotation du handicap)
EMA	european medicines agency (agence européenne des médicaments)
EVA	échelle visuelle analogique
FCS	fausse couche spontanée
FDA	food and drug administration (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
FIV	fécondation <i>in vitro</i>
FSS	fatigue severity scale (échelle de sévérité de la fatigue)
GnRH	gonadotrophin releasing hormone (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires)



HAS	haute autorité de santé
HLA	human leukocyte antigen (antigènes des leucocytes humains)
HTA	hypertension artérielle
IFN	interféron
IgG	immunoglobulines de type G
IM	intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle
INPES	institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INSEE	institut national de la statistique et des études économiques
IRM	imagerie par résonance magnétique
IS	immunosuppresseurs
IV	intraveineuse
IVG	interruption volontaire de grossesse
LB	lymphocytes B
LCR	liquide céphalorachidien
LEMP	leuco encéphalopathie multifocale progressive
LH	hormone lutéinisante
LMA	leucémie myéloïde aigue
LT	lymphocytes T
MMF	mycophénolate mofétil
MSFC	multiple sclerosis functional composite
MTE	marge thérapeutique étroite
NFS	numération formule sanguine
OMS	organisation mondiale de la santé
PA	principe actif
pH	potentiel hydrogène
PIH	prescription initiale hospitalière
PMA	procréation médicalement assistée
PRIMS	pregnancy and multiple sclerosis (grossesse et sclérose en plaques)
PTI	purpura thrombopénique immunologique
QI	quotient intellectuel
RAP	réactions liées à la perfusion
RCP	résumé des caractéristiques du produit
SA	semaines d'aménorrhée
SAF	syndrome d'alcoolisation fœtale
SC	sous-cutanée
SEP	sclérose en plaques

SEP PP	sclérose en plaques primaire progressive
SEP RR	sclérose en plaques rémittente récurrente
SEP SP	sclérose en plaques secondairement progressive
SMR	service médical rendu
SNC	système nerveux central
SNP	système nerveux périphérique
TAP	taux annualisé de poussées
TNF	tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)
VBI	voie basse instrumentale
VBS	voie basse spontanée
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VZV	virus varicelle-zona

# Table des matières

---

Liste des abréviations.....	12
Introduction.....	22
<b>I. Généralités.....</b>	<b>23</b>
<b>I.1. La sclérose en plaques .....</b>	<b>23</b>
<u>I.1.1. Historique.....</u>	<u>23</u>
<u>I.1.2. Définitions .....</u>	<u>24</u>
I.1.2.1. Sclérose en plaques .....	24
I.1.2.2. Pousée et progression .....	24
<u>I.1.3. Épidémiologie.....</u>	<u>25</u>
I.1.3.1. Dans le monde.....	25
I.1.3.2. En France .....	26
<u>I.1.4. Facteurs de risque.....</u>	<u>27</u>
I.1.4.1. Facteurs génétiques .....	27
I.1.4.2. Facteurs environnementaux et comportementaux.....	29
I.1.4.2.1. Étude de migrations.....	29
I.1.4.2.2. Virus Epstein-Barr (EBV).....	30
I.1.4.2.3. Thèse hygiéniste .....	30
I.1.4.2.4. Hypovitaminose D .....	30
I.1.4.2.5. Stress.....	32
I.1.4.2.6. Tabagisme .....	32
I.1.4.2.7. Obésité.....	32
I.1.4.2.8. Vaccin contre l'hépatite B.....	33
I.1.4.2.9. Régime alimentaire et microbiote .....	33
I.1.4.2.10. Urbanisation .....	33
<u>I.1.5. Physiopathologie.....</u>	<u>35</u>
I.1.5.1. Rappels de neuro-anatomie.....	35
I.1.5.1.1. Le neurone .....	36
I.1.5.1.2. La myéline.....	36
I.1.5.2. Mécanismes physiopathologiques dans la SEP .....	37
<u>I.1.6. Les différentes formes de SEP.....</u>	<u>39</u>
I.1.6.1. Forme rémittente récurrente.....	39
I.1.6.2. Forme secondairement progressive .....	40
I.1.6.3. Forme primaire progressive .....	41
I.1.6.4. Forme progressive avec poussées.....	42
<u>I.1.7. Diagnostic .....</u>	<u>43</u>
I.1.7.1. Arguments cliniques.....	43
I.1.7.2. Arguments paracliniques.....	44
<u>I.1.8. Évolution .....</u>	<u>47</u>
I.1.8.1. Pronostic.....	47
I.1.8.2. Échelles d'évaluation de la SEP.....	48
I.1.8.2.1. Expanded disability status scale (EDSS).....	48
I.1.8.2.2. Multiple sclerosis functional composite (MSFC).....	49
I.1.8.2.3. Autres échelles.....	49
<u>I.1.9. SEP et grossesse.....</u>	<u>52</u>
I.1.9.1. Avant la grossesse.....	52

I.1.9.2. Fertilité .....	53
I.1.9.3. Risque de poussées .....	53
I.1.9.4. Handicap.....	54
I.1.9.5. Accouchement.....	54
I.1.9.6. Allaitement.....	54
I.1.9.7. Déclenchement de la maladie en <i>post-partum</i> .....	55
I.1.9.8. Enfant né de mère atteinte de SEP .....	55
<b>I.2. La grossesse et les médicaments .....</b>	<b>56</b>
<u>I.2.1. Les différentes périodes de la grossesse.....</u>	<u>56</u>
I.2.1.1. Gamétogenèse .....	56
I.2.1.2. Périodes pré-implantatoire et implantatoire .....	57
I.2.1.3. Période embryonnaire.....	58
I.2.1.4. Période fœtale .....	60
<u>I.2.2. Les paramètres pharmacocinétiques modifiés.....</u>	<u>61</u>
I.2.2.1. Absorption.....	61
I.2.2.2. Distribution.....	62
I.2.2.3. Métabolisme .....	62
I.2.2.4. Élimination .....	63
I.2.2.5. Synthèse des paramètres modifiés .....	63
<u>I.2.3. Le passage des médicaments à travers la « barrière » fœto-placentaire.....</u>	<u>64</u>
I.2.3.1. Le placenta .....	64
I.2.3.2. Le passage transplacentaire .....	65
<u>I.2.4. Risques liés à la période d'exposition.....</u>	<u>66</u>
I.2.4.1. Gamétogenèse : risque mutagène, clastogène et risque d'atteinte des fonctions de la reproduction.....	66
I.2.4.2. Périodes pré-implantatoire et implantatoire : la loi du « tout ou rien » .....	66
I.2.4.3. Période embryonnaire : risque tératogène .....	66
I.2.4.4. Période fœtale : risque fœtotoxique .....	67
I.2.4.5. Période néo-natale.....	68
<b>I.3. Les traitements de la SEP et leur impact sur la mère et l'enfant à venir .....</b>	<b>69</b>
<u>I.3.1. Le traitement des poussées .....</u>	<u>69</u>
<u>I.3.2. Les traitements de fond de la SEP .....</u>	<u>71</u>
I.3.2.1. Stratégie thérapeutique.....	72
I.3.2.2. Modalités de prescription .....	73
I.3.2.3. Les immuno-modulateurs.....	74
I.3.2.3.1. Interférons $\beta$ .....	74
I.3.2.3.2. Acétate de glatiramère (Copaxone®) .....	79
I.3.2.3.3. Diméthyl-fumarate (Tecfidera®) .....	81
I.3.2.4. Les immuno-suppresseurs.....	83
I.3.2.4.1. Tériflunomide (Aubagio®).....	83
I.3.2.4.2. Natalizumab (Tysabri®) .....	85
I.3.2.4.3. Alemtuzumab (Lemtrada®) .....	88
I.3.2.4.4. Ocrélizumab (Ocrevus®).....	91
I.3.2.4.5. Fingolimod (Gilenya®).....	93
I.3.2.4.6. Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®).....	96
I.3.2.4.7. Immunosuppresseurs utilisés hors AMM .....	98
I.3.2.5. Médicaments sous surveillance renforcée.....	99

I.3.2.6. Médicaments en cours de commercialisation.....	100
I.3.2.6.1. Biotine (Qizenday®).....	100
I.3.2.6.2. Cladribine (Mavenclad®).....	101
I.3.2.6.3. Daclizumab (Zinbryta®).....	102
I.3.3. <u>Évaluer le risque médicamenteux chez la femme enceinte et l'enfant à naître</u> ...	103
I.3.3.1. Données expérimentales .....	103
I.3.3.2. Données cliniques.....	104
I.3.3.3. Les recommandations.....	105
I.3.4. <u>Impact des traitements de la SEP sur la grossesse et l'allaitement</u> .....	107
I.3.4.1. Traitements de la crise : les corticostéroïdes .....	107
I.3.4.2. Traitements de fond : les immuno-modulateurs.....	110
I.3.4.2.1. Interférons $\beta$ .....	110
I.3.4.2.2. Acétate de glatiramère (Copaxone®) .....	113
I.3.4.2.3. Diméthyl-fumarate (Tecfidera®) .....	115
I.3.4.3. Traitements de fond : les immuno-suppresseurs.....	116
I.3.4.3.1. Tériflunomide (Aubagio®).....	116
I.3.4.3.2. Natalizumab (Tysabri®).....	118
I.3.4.3.3. Alemtuzumab (Lemtrada®) .....	121
I.3.4.3.4. Ocrélizumab (Ocrevus®).....	123
I.3.4.3.5. Fingolimod (Gilenya®).....	125
I.3.4.3.6. Mitoxantrone (Elosep®).....	127
I.3.4.3.7. Rituximab (MabThera®).....	129
I.3.4.3.8. Cyclophosphamide (Endoxan®).....	131
I.3.4.3.9. Azathioprine (Imurel®).....	133
I.3.4.3.10. Mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®).....	135
I.3.4.3.11. Méthotrexate (Novatrex®) .....	137
I.3.5. <u>Synthèse des données sur les traitements de fond de la SEP et la grossesse et l'allaitement</u> .....	139
<b>II. Étude des demandes de renseignement reçues par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges entre janvier 2008 et septembre 2018.....</b>	<b>141</b>
<b>II.1. Généralités</b> .....	<b>141</b>
II.1.1. Histoire de la pharmacovigilance.....	141
II.1.2. <u>Les CRPV et leurs missions</u> .....	143
II.1.2.1. Déclaration des effets indésirables et devenir des notifications.....	143
II.1.2.2. Missions des CRPV .....	144
<b>II.2. L'étude au CRPV</b> .....	<b>145</b>
II.2.1. <u>Objectif de l'étude</u> .....	145
II.2.2. <u>Critères et période d'inclusion</u> .....	145
II.2.3. <u>Présentation du matériel</u> .....	145
II.2.4. <u>Variables étudiées</u> .....	146
<b>II.3. Résultats</b> .....	<b>147</b>
II.3.1. <u>Année et motif de l'appel</u> .....	147
II.3.2. <u>Profil de la femme enceinte</u> .....	148
II.3.2.1. Age .....	148
II.3.2.2. Consommation de tabac et d'alcool .....	148
II.3.2.3. Antécédents familiaux.....	151
II.3.2.4. Antécédents personnels.....	152

II.3.2.5. Grossesses précédentes .....	154
<u>II.3.3. Exposition médicamenteuse</u> .....	156
II.3.3.1. Traitement de fond de la SEP .....	156
II.3.3.2. Exposition à d'autres traitements médicamenteux .....	157
<u>II.3.4. Issues des grossesses</u> .....	159
<u>II.3.5. Données concernant l'accouchement</u> .....	160
II.3.5.1. Modalités d'accouchement.....	160
II.3.5.2. Terme de la grossesse.....	161
<u>II.3.6. Les nouveau-nés</u> .....	162
II.3.6.1. Poids et taille .....	162
II.3.6.2. Score APGAR.....	163
II.3.6.3. Malformations .....	164
II.3.6.4. Pathologies néonatales.....	165
<b>II.4. Commentaires</b> .....	166
<b>Conclusion</b> .....	168
<b>Références bibliographiques</b> .....	169
<b>Annexes</b> .....	178
<b>Serment De Galien</b> .....	189

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Poussée et progression dans la SEP .....	24
Figure 2 : Le risque de SEP dans le Monde .....	25
Figure 3 : Prévalence de la SEP en France.....	26
Figure 4 : Risque de développer la SEP en fonction de l'apparenté .....	27
Figure 5 : Prévalence de la SEP selon l'âge et la migration dans les Antilles françaises .....	29
Figure 6 : Les voies sensitive et motrice.....	35
Figure 7 : Le neurone .....	36
Figure 8 : Étapes de la démyélinisation.....	37
Figure 9 : Physiopathologie de la SEP .....	38
Figure 10 : SEP RR.....	39
Figure 11 : SEP SP .....	40
Figure 12 : SEP PP .....	41
Figure 13 : SEP progressive avec poussées.....	42
Figure 14 : Image IRM cérébrale en T1 .....	44
Figure 15 : Image IRM cérébrale en T2.....	44
Figure 16 : Multiple sclerosis walking scale .....	49
Figure 17 : Échelle visuelle analogique .....	51
Figure 18 : Taux annualisé de poussées de SEP et grossesse .....	53
Figure 19 : De la fécondation à l'implantation.....	57
Figure 20 : Période embryonnaire, 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> semaine .....	58
Figure 21 : Période embryonnaire, de la 5 <sup>ème</sup> à la 8 <sup>ème</sup> semaine .....	59
Figure 22 : Période foetale.....	60
Figure 23 : Répartition des compartiments liquidiens chez la femme enceinte .....	62
Figure 24 : Unité foeto-placentaire .....	64
Figure 25 : Risques d'atteintes en fonction du stade de la grossesse.....	67
Figure 26 : Traitement d'une poussée de SEP .....	69
Figure 27 : Caractéristiques cliniques de la SEP et de la LEMP .....	86
Figure 28 : Recommandations pour la surveillance des patients sous Tysabri .....	87
Figure 29 : Circuit de déclaration des effets indésirables.....	143
Figure 30 : Nombre de demandes reçues par année (n = 19) .....	147
Figure 31 : Type de question posée (n = 19).....	148
Figure 32 : Consommation de tabac au cours de la grossesse (n = 19) .....	149

Figure 33 : Consommation d'alcool au cours de la grossesse (n = 19).....	150
Figure 34 : Antécédents médicaux familiaux .....	151
Figure 35 : Antécédents médicaux personnels .....	152
Figure 36 : Grossesses antérieures des patientes étudiées (n = 19).....	154
Figure 37 : Issues des grossesses antérieures (n = 21) .....	154
Figure 38 : Les traitements de fond utilisés (n = 19).....	156
Figure 39 : Autres classes médicamenteuses utilisées au cours de la grossesse .....	157
Figure 40 : Issues des grossesses étudiées (n = 19).....	159
Figure 41 : Modalités d'accouchement (n = 18).....	160
Figure 42 : L'accouchement était-il prématuré ? (n = 18).....	161
Figure 43 : Poids à la naissance (n = 18) .....	162
Figure 44 : Malformations chez les nouveau-nés (n = 18) .....	164
Figure 45 : Pathologies néo-natales (n = 18).....	165



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Critères de McDonald révisés (2010).....	45
Tableau 2 : Facteurs pronostiques de l'évolution d'une SEP .....	47
Tableau 3 : Échelle EDSS simplifiée .....	48
Tableau 4 : Échelle de sévérité de la fatigue .....	50
Tableau 5 : Modifications pharmacocinétiques durant la grossesse .....	63
Tableau 6 : Les traitements de fond de la SEP.....	71
Tableau 7 : Caractéristiques de Betaféron® selon le RCP .....	75
Tableau 8 : Caractéristiques d'Avonex® selon le RCP .....	75
Tableau 9 : Caractéristiques de Rebif® selon le RCP .....	76
Tableau 10 : Caractéristiques d'Extavia® selon le RCP .....	76
Tableau 11 : Caractéristiques de Plegridy® selon le RCP .....	77
Tableau 12 : Instauration d'un traitement par Plegridy® .....	77
Tableau 13 : Caractéristiques de Copaxone® selon le RCP.....	79
Tableau 14 : Caractéristiques de Tecfidera® selon le RCP .....	81
Tableau 15 : Caractéristiques d'Aubagio® selon le RCP .....	83
Tableau 16 : Caractéristiques de Tysabri® selon le RCP .....	85
Tableau 17 : Caractéristiques de Lemtrada® selon le RCP.....	88
Tableau 18 : Caractéristiques d'Ocrevus® selon le RCP.....	91
Tableau 19 : Caractéristiques de Gilenya® selon le RCP.....	93
Tableau 20 : Caractéristiques d'Elsep® selon le RCP .....	96
Tableau 21 : Caractéristiques du Qizenday® .....	100
Tableau 22 : Caractéristiques du Mavenclad® selon le RCP.....	101
Tableau 23 : Dose de Mavenclad® par semaine de traitement en fonction du poids.....	101
Tableau 24 : Répartition des prises de Mavenclad® sur les jours de la semaine.....	102
Tableau 25 : Physiologie de la gestation chez le Rat, le Lapin et l'Homme (82) .....	103
Tableau 26 : Principales phases de l'organogénèse chez le Rat, le Lapin et l'Homme .....	103
Tableau 27 : Ancienne classification de la FDA.....	105
Tableau 28 : Score APGAR.....	163

## Introduction

---

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante inflammatoire du système nerveux central (SNC), d'évolution imprévisible. C'est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune (1).

Décrite par Charcot en 1868, la sclérose en plaques est une maladie grave et chronique qui fait partie des affections longue durée (ALD). Elle touche 2 millions d'individus dans le monde et entre 70 000 et 100 000 personnes en France.

La SEP est diagnostiquée chaque année chez 2 000 à 3 000 nouvelles personnes en France, âgées en moyenne de 30 ans, dont 2/3 sont des femmes. Lors de l'annonce du diagnostic, la question du choix de vie est rapidement abordée et notamment, chez les femmes, celle du désir de maternité. Cette question doit être abordée précocement par le neurologue, car certaines idées reçues sur la grossesse ont la vie dure.

En effet, jusqu'à la publication des résultats de l'étude PRIMS (pregnancy and multiple sclerosis) en 1998, il a été déconseillé aux femmes atteintes de SEP d'avoir des enfants, à cause d'une fausse croyance que la grossesse pouvait aggraver leur pathologie. Depuis, l'étude PRIMS, première étude prospective de grande ampleur, a apporté une réponse épidémiologique solide et rassurante sur les relations entre SEP et grossesse (2).

Un autre problème se pose néanmoins depuis une vingtaine d'années : celui des traitements de fond de la SEP. Il faut aujourd'hui jongler entre ce que l'on sait de la maladie et de la grossesse ; et les connaissances limitées sur les traitements de fond, qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'évolution de la maladie mais comporter des risques pour le fœtus.

L'objectif de la présente thèse est d'étudier les demandes de renseignements reçues par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges, entre janvier 2008 et septembre 2018, au sujet de l'exposition de femmes enceintes à un traitement de fond de la SEP.

Pour ce faire, nous parlerons dans une 1<sup>ère</sup> partie de généralités : sur la SEP, sur la grossesse, sur les différents traitements de fond de la maladie et leurs impacts potentiels sur la mère et l'enfant à venir. La 2<sup>nde</sup> partie sera consacrée à l'étude réalisée au CRPV et à l'analyse des données collectées.

# I. Généralités

---

## I.1. La sclérose en plaques

### I.1.1. Historique

Les 1<sup>ers</sup> documents décrivant une patiente possiblement atteinte de SEP remontent à la fin du 14<sup>ème</sup> siècle et concernent sainte Ludivine de Schiedam, une femme chez qui on constate des difficultés à la marche régressant spontanément et une paralysie faciale (3).

Ce n'est pourtant qu'au 19<sup>ème</sup> siècle, vers 1840, que Robert Carswell et Jean Cruveilhier firent les premières observations anatomopathologiques chez l'Homme à partir d'atteintes du tronc cérébral et de la moelle épinière. En 1860, il était établi le côté inflammatoire de la maladie, et la notion de démyélinisation.

En 1868, Jean-Martin Charcot proposa de synthétiser les connaissances accumulées jusqu'alors sur la SEP dans ses « Leçons sur les maladies du système nerveux » données à l'hôpital de la Salpêtrière. Il définira un ensemble de trois symptômes (la « triade de Charcot ») pour diagnostiquer la SEP : un tremblement d'action, un nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé des globes oculaires) et une dysarthrie (trouble d'articulation de la parole) (1).

Différentes causes seront évoquées quant à l'origine de la SEP : dans la 2<sup>nde</sup> partie du 19<sup>ème</sup> siècle, la théorie dominante est celle d'une étiologie bactérienne ou infectieuse. Entre 1900 et 1940, la théorie d'une origine vasculaire va progressivement prendre le pas sur la théorie infectieuse. On pense, à cette époque, que les lésions de la SEP sont provoquées par des facteurs circulatoires, notamment veineux. Les patients étaient alors traités par anticoagulants.

Puis, avec l'essor de la biologie, c'est le modèle d'une maladie auto-immune qui émerge ; on pense que la SEP est due à une réaction immunitaire contre le cerveau. Après la seconde guerre mondiale, l'idée d'une origine infectieuse revient : le développement de la SEP serait lié à une infection par un virus.

Enfin, à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, les progrès de la génétique et de l'immunologie ont permis d'identifier des facteurs de susceptibilité génétique et de mieux comprendre les mécanismes d'atteintes cérébrales. Ceci a permis de développer et de proposer de nouveaux traitements aux patients afin de freiner l'évolution de la pathologie.

Néanmoins, malgré toutes les découvertes réalisées, l'étiologie exacte de la SEP reste aujourd'hui inconnue et constituera un défi pour la recherche médicale du 21<sup>ème</sup> siècle.

## I.1.2. Définitions

### I.1.2.1. Sclérose en plaques

La SEP est une pathologie inflammatoire démyélinisante du SNC. Elle affecte principalement des sujets jeunes, entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine (2/3 environ des patients sont des femmes). La SEP est la pathologie chronique du SNC la plus invalidante du sujet jeune et a des conséquences socioéconomiques importantes.

### I.1.2.2. Pousée et progression

Deux évènements cliniques caractérisent la SEP : la pousée et la progression (Figure 1) (4).

Une pousée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. Une fatigue seule, ou des symptômes survenant dans un contexte de fièvre, ne sont pas considérés comme une pousée. Par définition, deux poussées doivent être séparées d'au moins 1 mois.

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



Figure 1 : Pousée et progression dans la SEP

Source : Florence Higue – Van Steenbrughe. Thèse d'exercice – Prise en charge globale de la sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques 2016. <dumas-01421655>

### I.1.3. Épidémiologie

#### I.1.3.1. Dans le monde

Les études montrent l'existence d'un gradient Nord/Sud dans la répartition des patients atteints de SEP pour les deux hémisphères. La prévalence de la maladie augmente plus l'on s'éloigne vers les pôles en partant de l'équateur. Pour chaque augmentation de 10 degrés de latitude, l'incidence de la SEP augmenterait de 30 à 50 % (5).

On distingue ainsi trois zones (Figure 2) (4) :

- Zones à « risque élevé » ou « de forte prévalence » : correspondent à des taux supérieurs à 30 cas pour 100 000 habitants (Canada, Scandinavie, sud de l'Australie)
- Zones à « risque moyen » ou « de moyenne prévalence » où les taux sont compris entre 5 et 30 cas pour 100 000 habitants (Russie, Afrique du Sud, nord de l'Australie)
- Zones à « risque bas » ou « de faible prévalence » où l'on retrouve des taux inférieurs à 5 cas pour 100 000 habitants (Amérique du Sud, Afrique, Asie du Sud-Est)

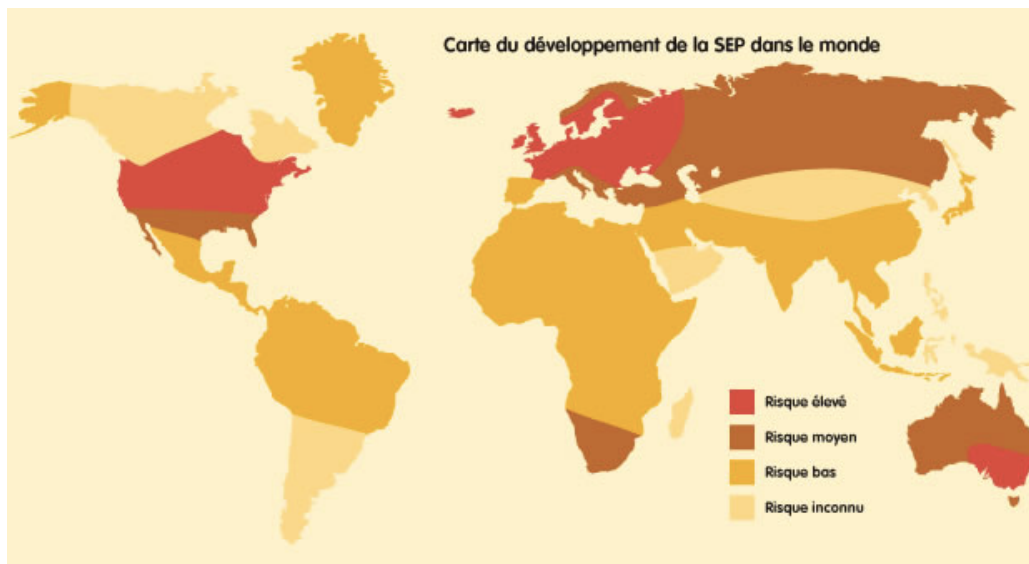


Figure 2 : Le risque de SEP dans le Monde

Source : [http://www.mipsep.org/mv/sep\\_qui\\_est\\_touche.php](http://www.mipsep.org/mv/sep_qui_est_touche.php)

Néanmoins, il existe des disparités au sein de ces zones. Dans certaines zones « de haute prévalence », certains groupes de population ne sont pas atteints par la SEP. La maladie est par exemple inexistante chez les Amérindiens, et très rare chez les Américains d'origine japonaise ou chinoise.

Également, quelques isolats de population ne répondent pas à ce gradient, comme par exemple la Sardaigne où la prévalence est aussi élevée qu'au Royaume-Uni. Certaines études récentes remettent en cause cette répartition géographique, car elles observent une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la SEP dans les pays du sud (6).

### I.1.3.2. En France

La SEP touche près de 100 000 personnes en France. La France est une zone de forte prévalence, néanmoins ce constat est nuancé par de fortes disparités régionales. En effet, on observe une plus grande prévalence de la SEP dans le Nord de la France, et plus particulièrement dans le Nord-Est, que dans le Sud (Figure 3).

La répartition géographique de la SEP en France, où l'on observe un gradient Nord/Sud, peut s'expliquer par divers facteurs socio-économiques, environnementaux et génétiques (7).

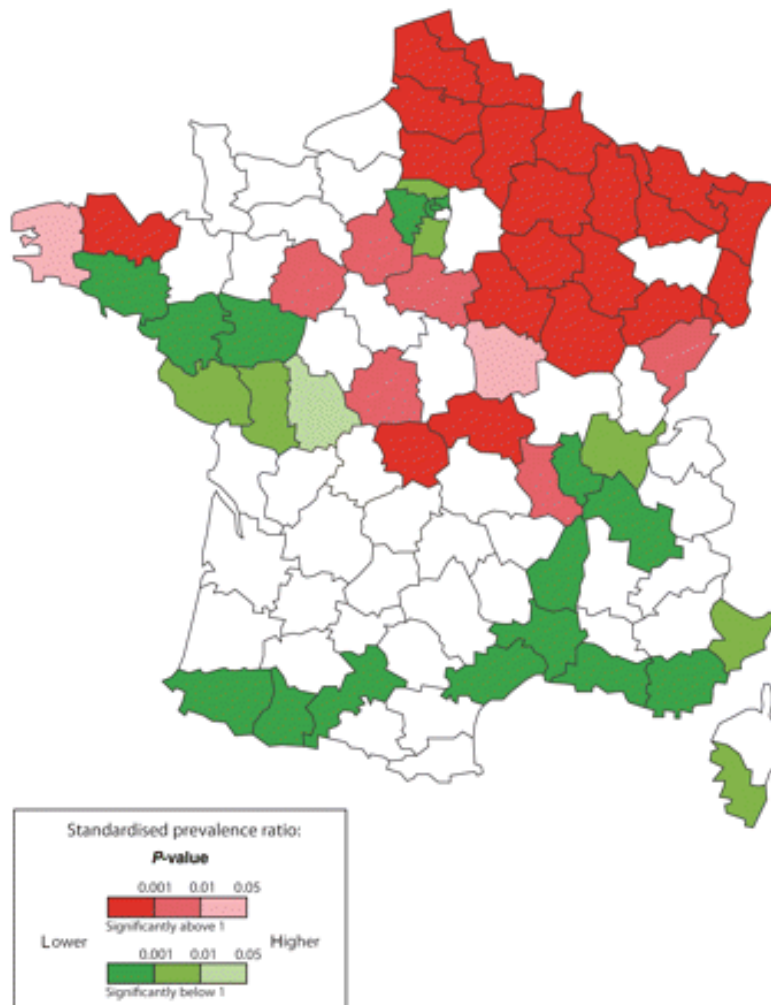


Figure 3 : Prévalence de la SEP en France

Source : <https://academic.oup.com/brain/article/133/7/1889/327700>

### I.1.4. Facteurs de risque

La SEP n'est pas une maladie héréditaire. Néanmoins, il existe des facteurs génétiques qui favorisent son apparition, sous l'influence d'autres facteurs (notamment environnementaux). Les gènes ou les facteurs environnementaux seuls ne peuvent causer la maladie. Le scénario le plus probable est qu'une personne génétiquement prédisposée développe la SEP sous l'influence de facteurs environnementaux et comportementaux multiples.

#### I.1.4.1. Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une pathologie directement transmissible à la descendance, mais il existe une susceptibilité de terrain ou prédisposition génétique à la SEP. Cette dernière résulte de l'association de plusieurs variants génétiques, chacun d'entre eux ayant un faible impact sur le risque de développer la maladie (8).

Au Canada, des études portant sur des milliers de patients SEP ont montré que le risque de développer la SEP augmentait plus le pourcentage de matériel génétique partagé était grand entre un sujet SEP et une personne de sa famille (Figure 4) (9).

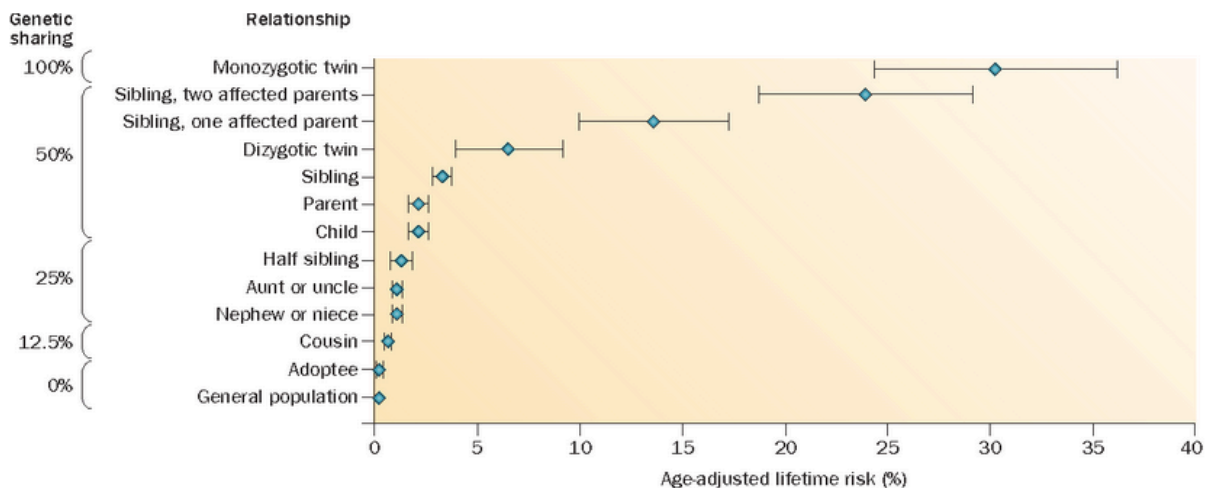


Figure 4 : Risque de développer la SEP en fonction de l'apparenté

Source : <http://www.mult-sclerosis.org/research.html>

- **Locus HLA**

Un lien entre la SEP et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), situé sur le bras court du chromosome 6, est connu depuis une trentaine d'années. Les gènes du CMH, ou human leukocyte antigen (HLA) en anglais, codent pour les molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. Le système HLA est composé de glycoprotéines qui permettent au système immunitaire de distinguer le soi du non-soi (10).

Le CMH est subdivisé en 3 régions : la région CMH de classe I qui comprend 3 gènes HLA de classe I, HLA-A, HLA-B, HLA-C ; la région CMH de classe II composée de 3 paires de gènes HLA de classe II, HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1), et la région III qui ne contient pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique (elle présente des gènes codant pour des protéines du système du complément : le TNF et les lymphotoxines).

Plus précisément, ce sont les locus HLA-DRB1\*1502 et HLA-DQB1\*0602 qui sont associés au risque de développer la maladie. Le rôle du HLA dans la susceptibilité à la maladie est un élément qui permet de suggérer que la SEP serait une maladie auto-immune (11).

- **Gènes non-HLA**

Le risque de SEP est associé à d'autres gènes, comme les gènes ILR2 et ILR7 (12).

Une vaste étude d'analyse de génomes, impliquant deux consortiums de recherche internationaux et incluant des chercheurs français, s'est achevée en 2011 (10). Près de 250 chercheurs de plusieurs pays ont étudié l'ADN de 9.772 personnes atteintes de SEP et de 17.376 volontaires sains issus de 15 pays différents. Cette étude a permis de confirmer le rôle de 23 facteurs de risques génétiques déjà connus, et de découvrir 29 nouveaux variants génétiques associés à la maladie. La plupart de ces gènes jouent un rôle dans l'immunité. Cette étude a permis la mise en évidence de plusieurs régions chromosomiques contribuant à la susceptibilité génétique à la SEP, mais ce sans significativité statistique.

Actuellement, plus de 100 gènes de susceptibilité à la SEP sont connus, certains spécifiques à la SEP et d'autres communs à différentes maladies auto-immunes.

Les facteurs qui contribuent à une susceptibilité génétique à la SEP seraient donc probablement multiples mais ne confèreraient individuellement qu'un risque faible de développer la maladie. Il n'y a pas de transmission directe de la maladie à la descendance, il faut pour que la SEP se déclare une interaction entre les gènes et l'environnement.



## I.1.4.2. Facteurs environnementaux et comportementaux

### I.1.4.2.1. Étude de migrations

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe un gradient Nord/Sud dans la répartition des malades de la SEP, ce qui suggère que la région d'habitation d'un individu peut impacter le risque de développer la maladie.

Des études portant sur des populations migrantes entre des zones de prévalences différentes suggèrent qu'il existe une étape clé au moment de l'adolescence. Classiquement, les individus qui migrent après l'âge de 15 ans conservent le risque de leur région d'origine tandis que ceux qui migrent avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque de la région d'arrivée (8).

Les premières années de la vie, de la naissance à l'adolescence, représenteraient une période plus vulnérable où l'influence de l'environnement serait plus marquée qu'à l'âge adulte.

Le graphique ci-dessous (Figure 5) a été réalisé à partir d'une étude publiée en 2005 dans la revue *Brain* (13) sur les populations des Antilles françaises (Guadeloupe, Martinique), et montre :

- que la prévalence de SEP est plus élevée chez les personnes qui migrent vers une région tempérée que chez celles qui restent vivre dans les Antilles
- que l'âge de la migration a une importance, car la prévalence de SEP chez les personnes qui migrent vers une région tempérée avant l'âge de 15 ans est plus élevée que celle de ceux qui migrent après l'âge de 15 ans.

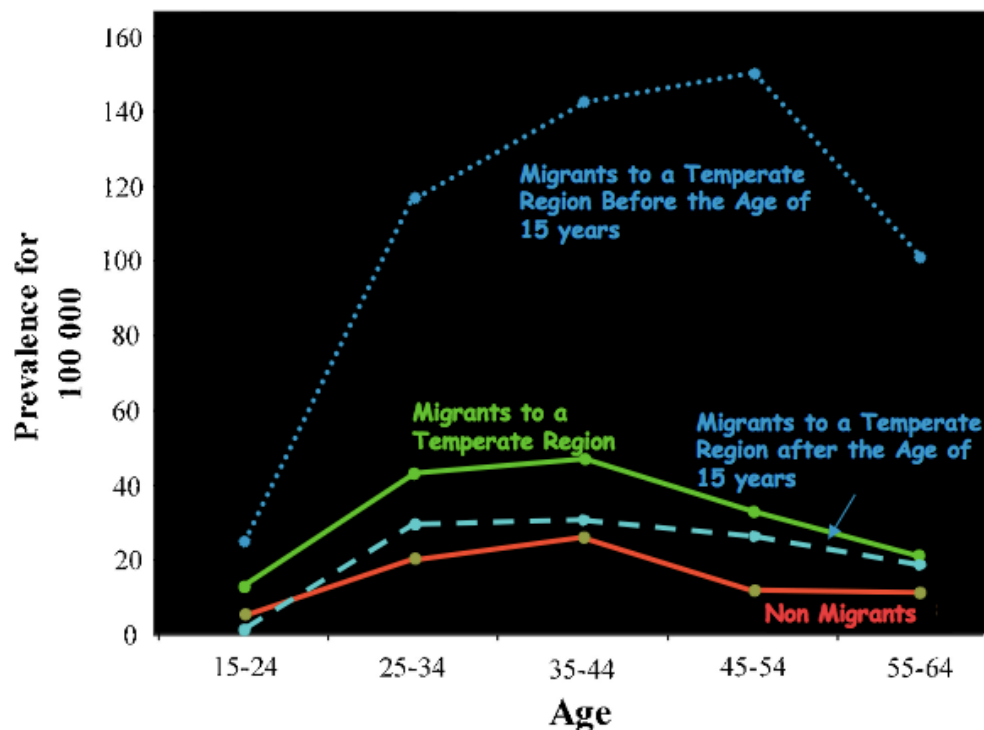


Figure 5 : Prévalence de la SEP selon l'âge et la migration dans les Antilles françaises

Source : Cabre et al. *Brain* 2005

#### **I.1.4.2.2. Virus Epstein-Barr (EBV)**

Plusieurs agents infectieux ont été suspectés d'intervenir dans le développement de la SEP : les virus responsables de la rougeole, des oreillons, et de la mononucléose infectieuse notamment. L'EBV, responsable de la mononucléose infectieuse, est le seul agent infectieux pour lequel l'association avec le risque de SEP a été prouvée et retrouvée dans de nombreuses études (14).

Chez les patients atteints de SEP, il existe une grande fréquence de séropositivité pour l'EBV : on estime que plus de 99 % des patients atteints de SEP sont séropositifs pour l'EBV contre 94 % dans la population générale (15). Parmi les enfants atteints de SEP, le taux d'infection par EBV est d'environ 88 % contre 50 % pour les enfants non SEP (16).

Le risque de SEP est très faible voir nul chez l'adulte séronégatif pour l'EBV. Par contre, en cas de séroconversion, le risque de SEP augmente fortement dans les 5 ans qui suivent (17).

On ne connaît pas précisément les mécanismes qui permettraient d'expliquer le lien entre infection à EBV et survenue d'une SEP, mais plusieurs hypothèses ont été avancées : la structure moléculaire de l'EBV et celle des antigènes du SNC pourraient être similaires ; l'infection par l'EBV pourrait provoquer des dégâts au niveau du SNC ; ou encore l'EBV induirait la formation de cellules T CD4+ qui, en attaquant une protéine des oligodendrocytes, provoqueraient la destruction de la myéline.

Même si les mécanismes impliqués n'ont pas été clairement identifiés, la perturbation du système immunitaire est certaine, la preuve étant le taux élevé d'immunoglobulines G retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients atteints de SEP et l'efficacité des traitements immuno-actifs.

#### **I.1.4.2.3. Thèse hygiéniste**

Cette thèse suppose que l'exposition à des agents infectieux durant la petite enfance conférerait une protection immunitaire, et qu'à l'inverse une moindre exposition à des agents infectieux dans l'enfance favoriserait des réactions démesurées face à des allergènes bénins à l'âge adulte. Cette théorie pourrait expliquer l'incidence croissante des phénomènes allergiques et des maladies auto-immunes dans les pays industrialisés.

Des parasites ont été identifiés comme ayant un rôle protecteur vis-à-vis de la SEP, il s'agit des helminthes *Trichiuris trichiura*, *Trichinella spiralis*, *Schistosoma mansoni* et *Trichuris suis* (18). Le mécanisme impliqué serait que la présence des helminthes induirait une réaction anti-inflammatoire afin de diminuer le risque de se faire éliminer par l'hôte. Les patients SEP infectés par des parasites auraient un nombre plus bas de poussées, une charge lésionnelle à l'IRM plus faible et une moindre aggravation du handicap que les patients SEP non infectés.

Une étude de phase I s'est intéressée à l'administration d'œufs de *Trichuris suis* chez des patients SEP, elle a été associée à une régression des lésions prenant le contraste à l'IRM cérébral, et ce sans effet indésirable observé. Ces observations sont des pistes de recherche intéressantes pour le traitement de la SEP (19).

#### **I.1.4.2.4. Hypovitaminose D**

L'hypothèse est que l'impact de la latitude sur la prévalence de la SEP pourrait être lié aux gradients décroissants de la lumière solaire et à la diminution de la synthèse de vitamine D plus l'on se rapproche des pôles.

La vitamine D possède une double origine : elle est apportée par l'alimentation (poissons gras) à 10 %, et synthétisée par l'organisme au niveau de la peau sous l'action des UVB à 90 %. Chez un adulte, le taux plasmatique de 25(OH)D doit être supérieur à 30 ng/ml, en sachant que le seuil toxique est de 100 ng/ml. On parle de carence modérée si ce taux est de 20 à 30 ng/ml, de carence importante entre 10 et 20 ng/ml, et de carence grave en dessous de 10 ng/ml (20).

Une grande partie de la population mondiale est carencée en vitamine D (environ 1 milliard d'individus), même dans les zones les plus ensoleillées du globe.

La vitamine D a un rôle dans l'absorption du calcium et du phosphore, elle joue un rôle essentiel dans la minéralisation osseuse. Une carence grave a des conséquences à court terme, à type de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte. Une insuffisance a des conséquences à plus long terme, avec une augmentation du risque d'ostéoporose et de fractures.

On a découvert plus récemment que la vitamine D joue également un rôle dans l'immunité, elle accroît l'activité des macrophages et favorise la production de cytokines anti-inflammatoires. Elle a des propriétés anti-inflammatoires, anti-infectieuses, anti-prolifératives et immuno-modulatrices.

A notre latitude, aucune synthèse de vitamine D n'est possible entre novembre et mars, ce qui est corrélé avec la prévalence importante de pathologies aiguës à cette période. Des études ont montré qu'une supplémentation en vitamine D réduisait le risque de mortalité en cas de cancer, ainsi que le risque de fractures, de chutes, d'hypertension artérielle, de diabète de type 1 chez l'enfant, et de psoriasis (21). Une étude publiée en 2007 montre qu'une supplémentation en vitamine D diminue de 50 % l'incidence de survenue des cancers du sein.

Une étude de 2006 a établi un lien entre taux sérique élevé de 25(OH)D et faible risque de développer une SEP (22).

Une étude prospective sur les relations entre vitamine D et SEP a été réalisée sur une cohorte de patients en Poitou-Charentes en 2010 (20). L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux sérique de 25(OH)D chez des patients atteints de SEP et de le comparer à une population témoin. 170 patients SEP ont été inclus dans cette étude. Les résultats sont probants : le taux plasmatique de vitamine D était significativement inférieur dans le groupe SEP (14,5 ng/ml en moyenne) que dans le groupe témoin (16,7 ng/ml en moyenne). Une carence grave a été détectée chez 35,3 % des sujets SEP, contre 23 % dans le groupe témoin. La plupart des sujets, SEP ou non, ont révélé une carence en vitamine D, ce qui reflète les observations dans la population générale. Néanmoins, les carences étaient plus fréquentes et plus marquées chez les sujets SEP.

Il est par conséquent recommandé de réaliser systématiquement un dosage plasmatique de 25(OH)D chez les patients SEP, et de mettre en place une supplémentation si nécessaire. Il est difficile de savoir si une telle supplémentation est efficace sur le plan de l'évolution de la SEP, aucune étude contrôlée n'ayant été menée sur le sujet, mais celle-ci n'est pas toxique en l'absence d'hyper-calcémie. De plus, une supplémentation en vitamine D dans la population générale est fortement recommandée, au vu de l'effet protecteur d'un taux sérique de 25(OH)D supérieur à 30 ng/ml sur le risque de survenue de SEP et d'autres pathologies.

#### **I.1.4.2.5. Stress**

Il n'est pas aisé d'établir un lien entre la survenue d'une SEP et le stress, car ce dernier est un élément subjectif, difficilement mesurable. Différentes études ont été menées sur le sujet, avec des résultats contradictoires.

Une des hypothèses avancées pour établir un lien entre le stress et la SEP est qu'un stress chronique induirait la production de cytokines pro-inflammatoires.

Une étude menée au Danemark et publiée en 2004 a étudié le déclenchement de SEP après la perte d'un enfant, un événement des plus stressant. Les résultats montrent que le risque de SEP est augmenté de 56 % pour les parents dans les 8 ans suivant le décès de l'enfant. Le risque est même multiplié par 2 en cas de mort brutale et inattendue (23).

Néanmoins, l'étude montre également que la perte d'un enfant augmente le risque de survenue de cancer, d'épilepsie, d'infarctus du myocarde et d'hospitalisation en psychiatrie. Il semblerait que le stress lié à cette situation augmente le risque de développer de nombreuses pathologies, pas uniquement une SEP.

#### **I.1.4.2.6. Tabagisme**

Il semble y avoir un lien de cause à effet entre le tabagisme et la survenue de SEP et d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1). Le goudron et la nicotine sont des composants immuno-toxiques. La fumée elle-même, ainsi que la nicotine, peuvent nuire à la signalisation véhiculée par les antigènes dans les lymphocytes T (15).

Une étude publiée dans la revue *Neurology* en 2003 (24) effectuée sur des patients atteints de SEP en Norvège a montré un risque presque deux fois plus élevé de développer la SEP chez des gens qui avaient déjà fumé par rapport à celui des patients n'ayant jamais fumé. D'autres études menées en Grande Bretagne, au Canada et aux États-Unis ont révélé des résultats similaires, ce qui semble impliquer une relation dose-effet entre le tabagisme et la SEP.

#### **I.1.4.2.7. Obésité**

Une étude menée aux États-Unis sur une cohorte de femmes et publiée en 2009 (25) montre qu'un indice de masse corporelle (IMC) > 30 à l'âge de 18 ans multiplie le risque de survenue de SEP par 2,25.

Néanmoins, les mécanismes de cause à effet sont mal connus. On pense qu'un patient obèse produirait plus de cytokines pro-inflammatoires et manquerait de vitamine D.

Une étude bibliographique, publiée en 2016, confirme que l'obésité dans l'enfance et l'adolescence semble être un facteur de risque de SEP (26). Des preuves solides appuient le lien entre obésité et SEP. L'étude conclut sur la nécessité de lutter contre l'obésité infantile (un facteur de risque modifiable), ce qui peut constituer une stratégie préventive contre l'apparition ultérieure d'une SEP, et être bénéfique sur la santé en général.

#### **Lien obésité – EBV**

Une étude de Hedstrom et al. en 2015 a montré que de très nombreux patients obèses atteints de SEP avaient des antécédents de mononucléose infectieuse. Un état obèse affecte à la fois la réponse immunitaire cellulaire face aux infections et induit un état d'inflammation chronique. Ceci peut expliquer la fréquence élevée d'infections à EBV chez des adolescents obèses.

#### **I.1.4.2.8. Vaccin contre l'hépatite B**

Au milieu des années 1990, des complications neurologiques telles que des démyélinisations du SNC ont été rapportées à la suite de vaccinations contre le virus de l'hépatite B. La publication en 2001 d'une étude dans la revue *Neurology* (27) étudiant l'hypothèse d'un lien de cause à effet a incité les pouvoirs publics à entreprendre des investigations.

La haute autorité de santé (HAS) organise donc en 2004 une audition publique afin de réaliser un état des lieux sur le sujet. Elle se reporte notamment aux résultats de la cohorte française KIDMUS qui inclut des enfants ayant présenté avant l'âge de 16 ans un premier épisode d'atteinte démyélinisante aiguë centrale pouvant traduire un début de SEP.

L'HAS conclut que le lien direct entre vaccin de l'hépatite B et SEP n'est pas scientifiquement établi et que les données actuelles ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport bénéfice/risque de la vaccination (28).

Il est donc important de poursuivre cette vaccination chez les nouveau-nés, les adolescents et les personnes à risque (notamment les professionnels de santé, dont les pharmaciens d'officine).

#### **I.1.4.2.9. Régime alimentaire et microbiote**

Le rôle de l'alimentation est encore peu étudié, mais une étude récente, publiée en décembre 2017 dans la revue *Neurology*, a montré un lien entre SEP et alimentation (29). Selon cette étude, les patients qui ont un régime alimentaire sain pourraient observer une diminution des symptômes de la SEP et à une réduction de l'incapacité, comparé aux patients dont le régime alimentaire est moins sain. Un régime alimentaire sain a été défini dans l'étude par la consommation de fruits, de légumes et de céréales complètes, à l'inverse d'un régime moins sain qui a été défini par la consommation de boissons sucrées, de pâtisseries industrielles, de viande rouge et de charcuterie.

Une autre étude, publiée en 2014, également dans la revue *Neurology*, s'est intéressée aux liens entre consommation de sel et SEP (30). L'étude a montré que les patients qui consommaient une quantité modérée (de 2 à 4,8 g/j) ou élevée (> 4,8 g/j) de sel avaient une maladie plus active que ceux qui consommaient une faible quantité de sel (< 2 g/j).

L'alimentation joue également un rôle dans la composition du microbiote. Cet écosystème intestinal complexe aurait une incidence sur l'apparition de certaines maladies auto-immunes humaines. Une étude a constaté qu'un pourcentage élevé de patients SEP présentait des anticorps contre les antigènes gastro-intestinaux, ce qui pourrait être le signe d'une communication défailante entre le microbiote et le système immunitaire (31).

#### **I.1.4.2.10. Urbanisation**

Une étude crétoise a montré un lien entre l'urbanisation croissante et l'augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes au cours des 3 dernières décennies. Les principales causes évoquées sont des facteurs de risque déjà connus : le tabagisme (augmentation du tabagisme féminin) et l'alimentation (changement de régime alimentaire lié à l'urbanisation, avec notamment le remplacement du lait de chèvre cru par du lait de vache pasteurisé) (32).

La SEP semble donc être une maladie multifactorielle dont le déclenchement est influencé par des facteurs génétiques endogènes et environnementaux exogènes.

Les facteurs environnementaux les plus influents seraient le virus EBV, le tabac et la carence en vitamine D. Les facteurs de risque de la SEP interagiraient entre eux et les gènes de susceptibilité de la SEP seraient sous la dépendance de l'environnement.

Néanmoins, le rôle de la génétique serait modéré : plusieurs études ont montré que les facteurs environnementaux et comportementaux représentaient plus de 75% des facteurs de risque de déclencher une SEP.

### I.1.5. Physiopathologie

La SEP est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) touchant préférentiellement l'adulte jeune. Elle résulte d'un mécanisme immuno-pathologique au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline.

#### I.1.5.1. Rappels de neuro-anatomie

Le système nerveux est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP).

Le SNC intègre les informations sensorielles et organise les réponses motrices. Il est composé de l'encéphale et de la moelle épinière.

Le SNP comprend les nerfs crâniens et rachidiens qui conduisent les messages nerveux. Les informations sensibles sont recueillies par les récepteurs périphériques (situés au niveau de la peau) et envoyées au SNC *via* la voie sensitive ou voie ascendante. Le SNC intègre les informations et organise la réponse, puis envoie des ordres moteurs par la voie motrice ou voie descendante vers les effecteurs périphériques (muscles) (Figure 6).

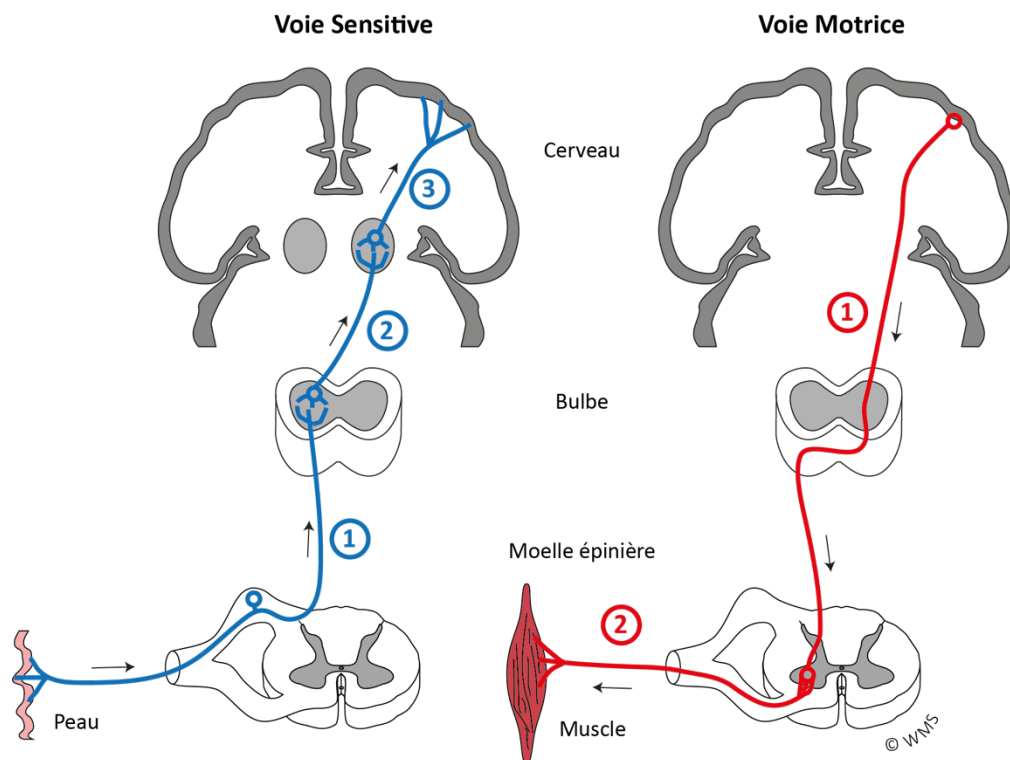


Figure 6 : Les voies sensitive et motrice

Source : <https://gecni.medixen.fr/images/voies-sensitives-et-motrices>

### I.1.5.1.1. Le neurone

Le neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux. Il est caractérisé par son excitabilité : il est connecté à un grand nombre d'autres neurones (jusqu'à 10 000) dont il reçoit des informations, et y répond via un potentiel d'action ou un neurotransmetteur.

Le neurone est un ensemble constituant la cellule nerveuse et comprenant (Figure 7) :

- Un corps cellulaire, avec un noyau et un cytoplasme
- Des prolongements qui permettent la création de synapses (lieux de connexion de deux neurones)
  - Les dendrites (ou arborisations protoplasmiques) : nombreuses, fines et courtes
  - L'axone : c'est le long prolongement qui conduit le signal électrique du corps cellulaire aux zones synaptiques.

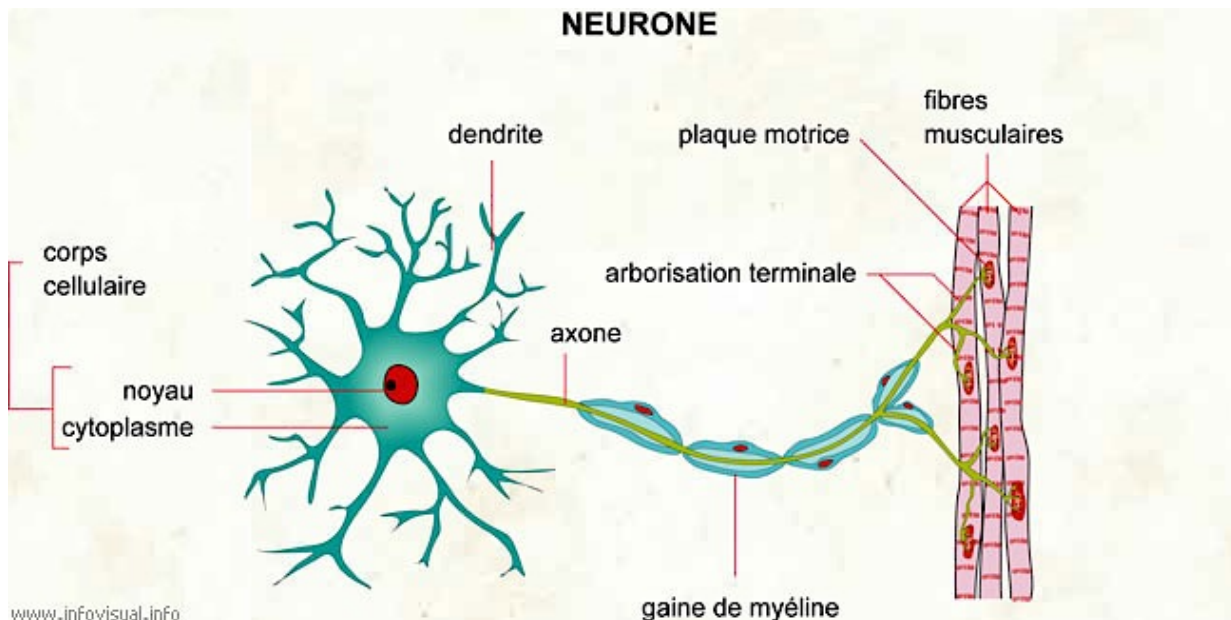


Figure 7 : Le neurone

Source : <https://infovisual.info/fr/corps-humain/neurone>

### I.1.5.1.2. La myéline

Au sein du SNC, certains neurones sont recouverts de myéline, une substance lipidique blanchâtre engainant les fibres nerveuses de manière protectrice. La myéline est constituée principalement de couches de lipides (70 %) alternées avec des couches de protéides (30 %).

Les parties myélinisées de l'axone (isolantes) alternent avec des parties « à nu » (conductrices) appelées nœuds de Ranvier. Les messages nerveux « sautent » ainsi d'un nœud de Ranvier à l'autre le long de l'axone, ce qui permet aux potentiels d'action de parcourir le même trajet beaucoup plus rapidement (de 10 à 75 m/s) : on parle de conduction saltatoire (33). La myéline a donc un rôle essentiel dans le SNC et le SNP : elle permet d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux, elle est donc essentielle à la plupart des fonctions motrices, sensorielles et intégratrices.



En cas d'altérations de la myéline, ou démyélinisation, de nombreux symptômes apparaissent : perturbations plus ou moins importantes de la parole, de l'ouïe, de la vision, de la motricité ou encore de la mémoire.

Les maladies où l'on observe une atteinte de la myéline forment un ensemble de pathologies parmi lesquelles la leucodystrophie, la polynévrite, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, le syndrome de Guillain-Barré et la SEP.

### I.1.5.2. Mécanismes physiopathologiques dans la SEP

Les protéides qui composent la myéline sont la cible d'une réaction inflammatoire qui va conduire à sa dégradation : on parle de démyélinisation (Figure 8). Elle entraîne des perturbations dans la transmission de l'information élaborée par le cerveau : celle-ci n'est plus ou mal transmise aux différentes parties du corps, provoquant les symptômes observés dans la maladie.

Dans la majorité des cas, l'inflammation disparaît et des mécanismes de réparation se mettent en place : on parle de remyélinisation. Ainsi, la transmission de l'information entre le cerveau et le reste du corps est rétablie ce qui conduit à une régression partielle ou complète des symptômes.

Malheureusement, au cours de l'évolution de la maladie ou lors d'attaques inflammatoires importantes, les mécanismes de réparation sont insuffisants : la démyélinisation va conduire à une souffrance de l'axone et parfois à sa rupture puisque celui-ci n'est plus protégé (partie C de la Figure 8). Cela entraînera une persistance des symptômes et l'installation d'un handicap.

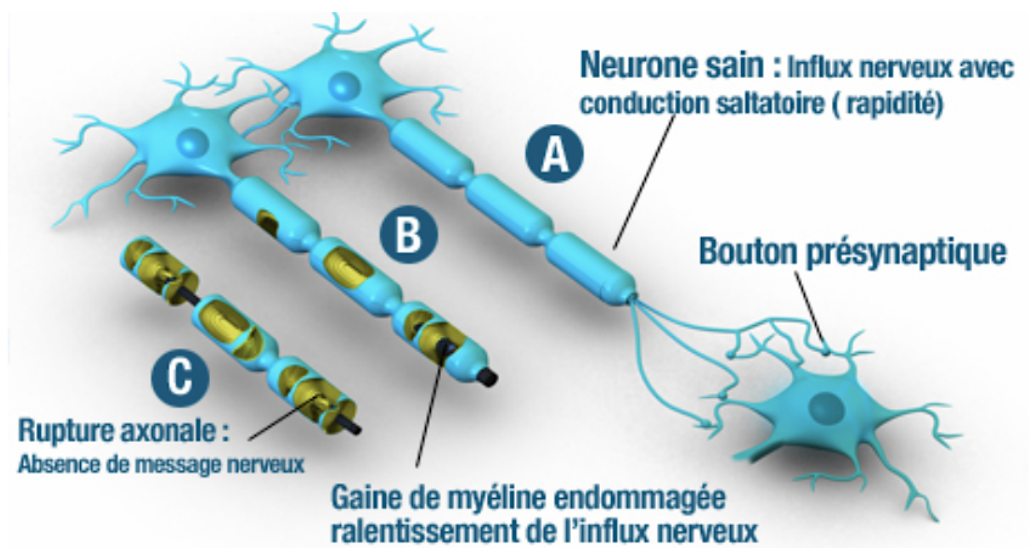


Figure 8 : Étapes de la démyélinisation

Source :

[http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/MPR\\_SEP%201%C2%B0%20partieJacquin%20courtois.pdf](http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/MPR_SEP%201%C2%B0%20partieJacquin%20courtois.pdf)

La SEP est une maladie auto-immune puisque le système immunitaire de l'individu se dérègle et considère la gaine de myéline comme un corps étranger.

La dysfonction immunitaire se caractérise par la présence d'un infiltrat inflammatoire d'origine lymphocytaire au niveau de la myéline. Ce foyer inflammatoire est formé de cellules immunitaires actives contre la myéline (Figure 9) :

- Certains lymphocytes B et T sont modifiés dans le sang pour leur permettre de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) normalement imperméable à ces cellules (phase 1 sur la figure 9) ;
- Les lymphocytes T ayant traversé la BHE sont activés après la présentation d'antigènes et produisent des cytokines pro-inflammatoires qui activent les macrophages (phases 2, 3 et 4 de la figure 9) ;
- Les macrophages ainsi activés attaquent et détruisent la myéline (phase 5 sur la figure 9).

On note une synthèse locale, dans le liquide céphalorachidien, d'immunoglobulines G (IgG) chez les patients atteints de SEP. Cette présence traduit une hyperactivité des cellules productrices d'anticorps, les plasmocytes (phase 6 de la Figure 9). En effet, les lymphocytes B (LB) activés deviennent des plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques attaquant la myéline. Certains allèles présents sur les antigènes d'histocompatibilité HLA II activent excessivement ces cellules immunitaires et seraient ainsi responsables ou associés à une susceptibilité plus grande à la SEP.

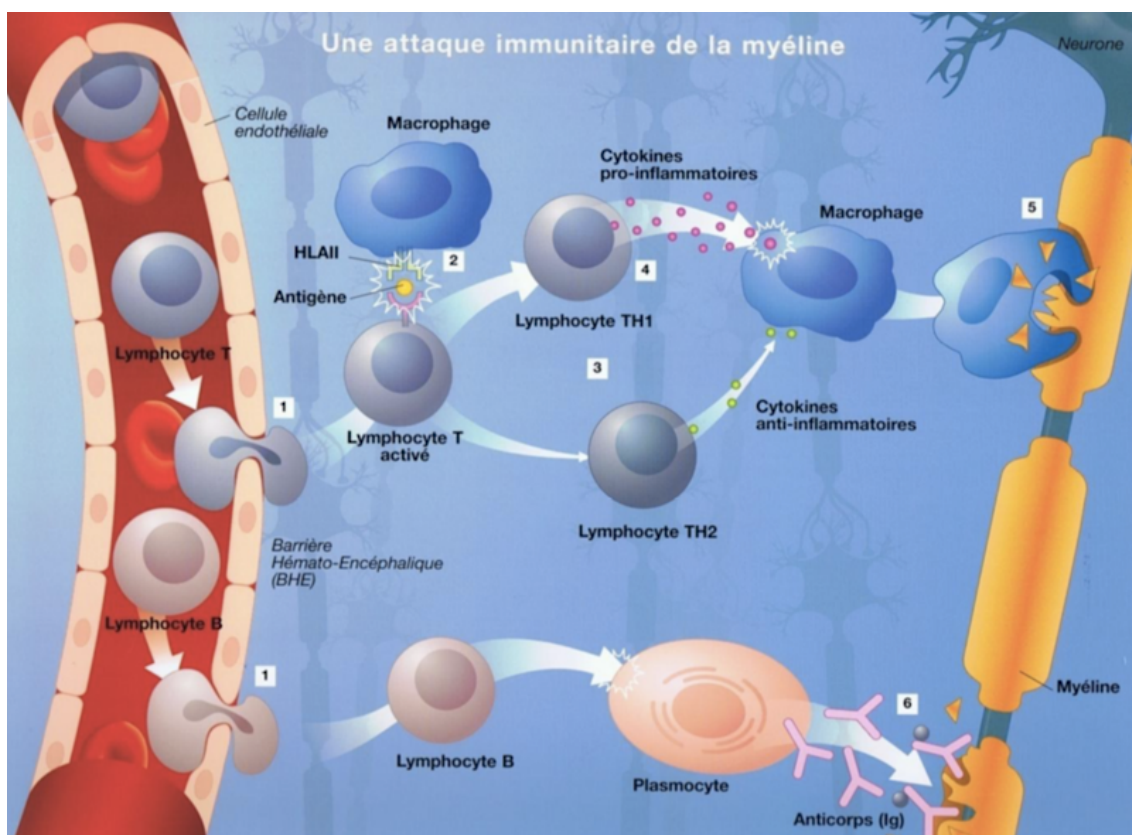


Figure 9 : Physiopathologie de la SEP

Source : *Atlas de la Sclérose en Plaques – Dr JM Visy*

### I.1.6. Les différentes formes de SEP (34)

L'évolution globale de la SEP est polymorphe, reflet de l'interaction entre les poussées et la progression continue du handicap. Quatre formes cliniques principales de SEP peuvent être définies en fonction de la combinaison de ces deux événements de base.

#### I.1.6.1. Forme rémittente récurrente

La SEP rémittente récurrente (SEP RR) se traduit par des poussées bien individualisées. Les poussées peuvent se produire à une fréquence variable, selon chaque patient, allant de plusieurs poussées par an à des poussées espacées de plusieurs années (Figure 10).

Les poussées peuvent laisser ou non des séquelles, mais les patients ne présentent pas de progression du handicap entre les poussées. Les séquelles sont de plus en plus fréquentes dans le temps avec l'évolution de la pathologie. Cette forme débute en moyenne vers 30 ans et représente 80 à 85 % des formes au début de la maladie.

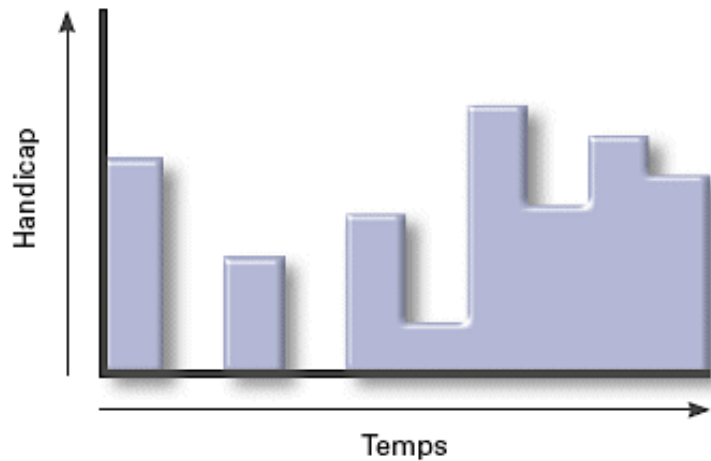


Figure 10 : SEP RR

Source : <http://www.info-sclerose-en-plaques.ch/sclerose-en-plaques-sep/formes-evolutives/>

### I.1.6.2. Forme secondairement progressive

La forme secondairement progressive (SEP SP) est l'évolution naturelle tardive de la forme précédente (SEP RR) : une phase de progression succédant à la phase rémittente.

Elle peut toucher tous les patients initialement rémittents, après une période plus ou moins longue (15 à 20 ans en moyenne). Elle est caractérisée par une progression sans poussées ou avec poussées suivies de rémissions minimales et de plateaux (Figure 11).

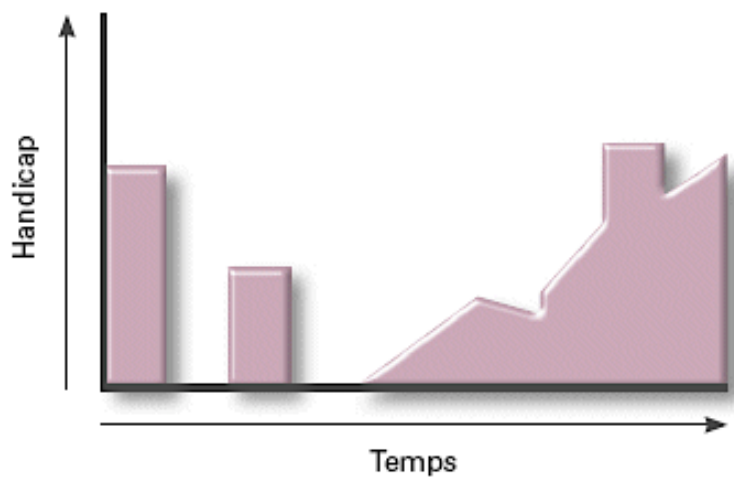


Figure 11 : SEP SP

Source : <http://www.info-sclerose-en-plaques.ch/sclerose-en-plaques-sep/formes-evolutives/>

### I.1.6.3. Forme primaire progressive

La forme primaire progressive ou progressive d'emblée (SEP PP), où la progression est présente dès le début, sans poussée (Figure 12), affecte 15 % des patients et débute en moyenne 10 ans plus tard que les autres formes de SEP, vers 40 ans.

Le sex-ratio est proche de 1 pour cette forme clinique, elle touche donc autant les hommes que les femmes.

Elle se caractérise habituellement par une atteinte médullaire chronique (limitation progressive du périmètre de marche et ataxie). Les troubles de la marche et les troubles génito-sphinctériens sont souvent présents dès le début.

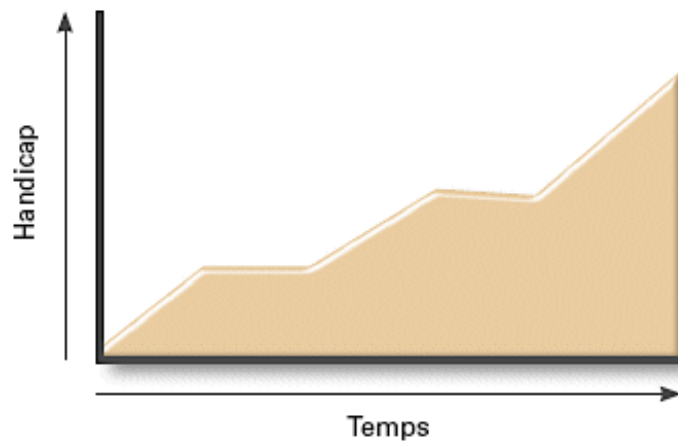


Figure 12 : SEP PP

Source : <http://www.info-sclerose-en-plaques.ch/sclerose-en-plaques-sep/formes-evolutives/>

#### I.1.6.4. Forme progressive avec poussées

Cette forme de SEP est assez rare : elle ne concerne qu'environ 10% des patients atteints de SEP PP. Elle recoupe des caractéristiques de SEP PP (la progression de la maladie est continue dès son apparition) et de SEP RR (des poussées occasionnelles se superposent à l'évolution progressive de la maladie) (Figure 13).

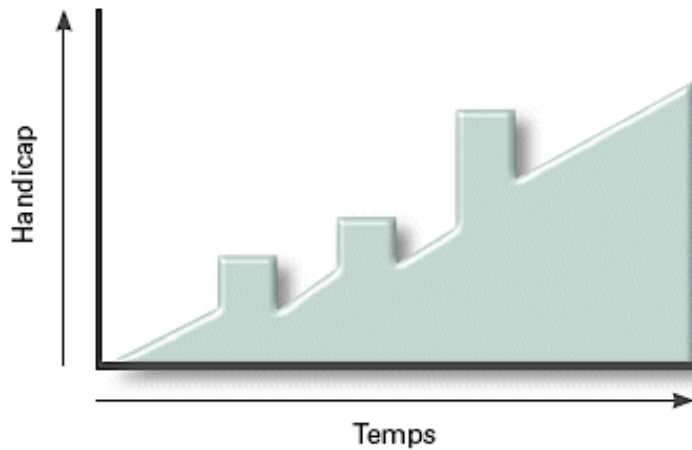


Figure 13 : SEP progressive avec poussées

Source : <http://www.info-sclerose-en-plaques.ch/sclerose-en-plaques-sep/formes-evolutives/>

### **I.1.7. Diagnostic (35)**

En l'absence de marqueur diagnostique spécifique, c'est un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs qui permettent d'arriver au diagnostic, ce dernier étant du domaine du médecin généraliste ou du neurologue. La connaissance des éléments cliniques de la SEP permet également au pharmacien d'officine d'orienter précocement son patient vers un médecin généraliste, qui pourra effectuer un premier bilan.

Lors d'une première poussée, le diagnostic reste difficile à poser. Il est nécessaire d'observer le caractère multifocal et l'évolution de la maladie dans le temps, ce qui demande du recul. De plus, un diagnostic différentiel doit être envisagé, pour éliminer d'autres affections de symptomatologies similaires.

Les recommandations de stratégie diagnostique ont été formalisées par McDonald et réactualisées en 2005 et 2010 par Polman (36) (Tableau 1, pages 45 et 46). Elles se basent sur la mise en rapport du nombre de lésions (dissémination spatiale) et du nombre de poussées (dissémination temporelle). Il faut que le sujet présente deux lésions du système nerveux distinctes et deux épisodes neurologiques espacés dans le temps pour aboutir au diagnostic de SEP.

#### **I.1.7.1. Arguments cliniques**

- **Facteurs d'orientation**

- L'âge : l'âge de début est compris entre 20 et 40 ans, avec une moyenne de 30 ans dans 70 % des cas.
- Le sexe féminin : la SEP est une maladie à prépondérance féminine, puisque 2/3 environ des malades sont des femmes.
- Antécédents familiaux : un individu qui a un malade de la SEP dans sa famille a un risque augmenté de 10 à 20% de développer la maladie. Ce risque est augmenté de 20 à 40% si c'est un parent du 1<sup>er</sup> degré.

- **Antécédents personnels**

Un interrogatoire soigneux sera mené pour rechercher un épisode neurologique antérieur éventuellement oublié.

- **Signes cliniques**

Les lésions sont principalement localisées sur le nerf optique, les voies sensitives, pyramidales, cérébelleuses, vestibulaires et oculomotrices. Les signes cliniques traduisent une atteinte de sévérité et de topographie variable. Plus l'âge de début de la maladie est avancé, plus les troubles moteurs sont fréquents.

- **Principaux symptômes**

- Troubles ophtalmologiques : les lésions touchant fréquemment le nerf optique, la maladie est révélée dans 20 à 50 % des cas par une névrite optique rétrobulbaire.
- Troubles génito-sphinctériens : ils sont fréquents, à type de dysurie, mictions impérieuses, incontinence urinaire ou anale, constipation, impuissance.
- Fatigue : très fréquente lors des poussées au début de la maladie, puis se chronicise avec l'évolution de la pathologie.

- Douleurs : elles sont souvent faciales (névralgie du trijumeau), rachidiennes, ou alors liées à la spasticité (spasmes toniques).
- Syndrome anxio-dépressif : fréquent chez les patients atteints de SEP, et non corrélé à la sévérité de la forme évolutive.
- Troubles cognitifs : des troubles de la mémoire et de l'attention peuvent apparaître précocement.

### I.1.7.2. Arguments paracliniques

- **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

C'est un examen recommandé, bien que non spécifique. L'IRM est l'examen complémentaire le plus sensible, quelle que soit la forme de SEP. Elle est réalisée selon un protocole défini et interprétée selon les critères de Mc Donald.

L'IRM réalisée est encéphalique et/ou médullaire. Deux types d'images peuvent être réalisés, en T1 (Figure 14) ou en T2 (Figure 15).

- Images en T1

Le LCR apparaît en noir, la substance blanche en gris clair et la substance grise en gris foncé. On utilise un produit de contraste, le gadolinium, qui va se fixer sur les lésions récentes (de moins de 3 mois) et les colorer en blanc. Sur un cerveau sain, l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) empêche la fixation du gadolinium. La prise de contraste n'est possible qu'en cas de rupture de la BHE, ce qui est le cas dans la SEP.

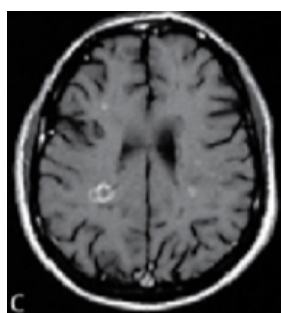


Figure 14 : Image IRM cérébrale en T1

- Images en T2

Le LCR apparaît en blanc, la substance blanche en gris foncé et la substance grise en gris clair. Les plaques sont des hyper-signaux de la substance blanche qui apparaissent de couleur plus claire.

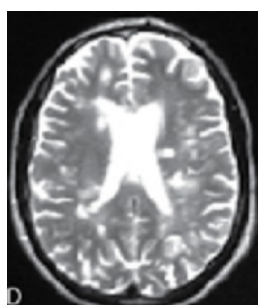


Figure 15 : Image IRM cérébrale en T2



- **Examens biologiques**

Au début de la maladie, un bilan biologique est nécessaire pour éliminer d'autres affections pouvant simuler une SEP. La recherche d'un syndrome inflammatoire systémique est intéressante : des signes généraux inflammatoires permettent d'exclure le diagnostic de SEP.

L'étude du LCR (afin de montrer une synthèse intrathécale d'IgG) n'est plus obligatoire lorsque la dissémination spatiale et temporelle est démontrée.

Tableau 1 : Critères de McDonald révisés (2010)

Présentations cliniques	Données supplémentaires pour poser le diagnostic de SEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 poussées ou plus</li> <li>• Signes cliniques objectifs de 2 lésions ou plus</li> </ul>	Aucune
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 poussées ou plus</li> <li>• Signes cliniques objectifs d'1 lésion</li> <li>• <b>ET</b> un antécédent caractéristique de SEP</li> </ul>	Aucune
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 poussées ou plus</li> <li>• Signes cliniques objectifs d'1 lésion</li> </ul>	La dissémination dans <b>l'espace</b> pourra être retenue si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'IRM montre au moins une lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de la SEP (péri-ventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle ou médullaire)</li> <li>• <b>OU</b> si le patient présente une poussée dans un autre territoire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 poussée</li> <li>• Signes cliniques objectifs de 2 lésions ou plus</li> </ul>	La dissémination dans <b>le temps</b> pourra être retenue si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non</li> <li>• <b>OU</b> si le patient présente une nouvelle lésion T2 et/ou une nouvelle lésion T1</li> <li>• <b>OU</b> si le patient présente une nouvelle poussée</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 poussée</li> <li>• Signes cliniques objectifs d'1 lésion</li> </ul>	La dissémination dans <b>l'espace</b> pourra être retenue si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'IRM montre au moins une lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques</li> </ul>

	<p>de la SEP (péri-ventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle ou médullaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OU</b> si le patient présente une poussée dans un autre territoire</li> </ul> <p>La dissémination dans <b>le temps</b> pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non</li> <li>• <b>OU</b> si le patient présente une nouvelle lésion T2 et/ou une nouvelle lésion T1</li> <li>• <b>OU</b> si le patient présente une nouvelle poussée</li> </ul>
<p>Aggravation progressive de symptômes évocateurs de SEP-PP</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'une aggravation de la maladie sur 1 an (analyse rétrospective ou <i>via</i> un suivi)</li> </ul> <p><b>ET</b> 2 des 3 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (1 lésion ou plus dans au moins 1 région caractéristique de la SEP)</li> <li>• Mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (2 lésions T2 médullaires ou plus)</li> <li>• Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'IgG</li> </ul>

## I.1.8. Évolution

### I.1.8.1. Pronostic

L'évolution de la maladie n'est pas prévisible pour un patient donné, néanmoins de grandes tendances peuvent être dessinées notamment grâce à l'utilisation de facteurs de bon ou de mauvais pronostic (Tableau 2).

Tableau 2 : Facteurs pronostiques de l'évolution d'une SEP

Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
<ul style="list-style-type: none"><li>• Faible charge lésionnelle lors de la 1<sup>ère</sup> poussée</li><li>• Plus de 2,5 ans d'écart entre les 2 premières poussées</li><li>• Charge lésionnelle stable dans les 5 premières années de SEP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Charge lésionnelle importante à la 1<sup>ère</sup> poussée</li><li>• 2 poussées ou plus lors de la 1<sup>ère</sup> année de la maladie</li><li>• Forte augmentation de la charge lésionnelle dans les 5 premières années</li><li>• SEP-PP</li><li>• SEP-SP d'apparition rapide</li></ul>

Les formes bénignes de SEP sont celles dont le pronostic est le meilleur. Elles représentent 30 à 40 % des patients, et sont caractérisées par un score EDSS (cf page 48) inférieur à 3 au bout de 10 années d'évolution.

Au bout de plusieurs années d'évolution, la SEP aboutit souvent à un handicap, quelle que soit la forme de la maladie. La diminution de l'espérance de vie due à la SEP est minime : elle n'est que de 5 à 7 ans en moyenne par rapport à la population générale (37).

Une évolution pronostique peut être établie de manière globale (37):

- Vers 30 ans : début de la maladie
- Après 8 ans d'évolution : limitation du périmètre de marche
- Après 20 ans d'évolution : nécessité de s'aider d'une canne pour marcher
- Après 30 ans d'évolution : recours à un fauteuil roulant pour les déplacements

### I.1.8.2. Échelles d'évaluation de la SEP

Les échelles d'évaluation ont pour objectif de suivre l'évolution clinique de la maladie et la progression du handicap, de manière standardisée et reproductible. Elles sont très utiles lors des recherches cliniques et pour évaluer l'efficacité des traitements.

#### I.1.8.2.1. Expanded disability status scale (EDSS)

L'EDSS, également appelée échelle de Kurtzke, est le système d'évaluation le plus utilisé, l'échelle de référence pour les neurologues. Elle permet de mesurer le degré de handicap d'un patient donné (38).

Cette échelle est basée sur l'examen neurologique et le périmètre de marche. Le score va de 0 (aucune anomalie neurologique) à 10 (décès dû à la SEP) (Tableau 3). Un score de 4 correspond à une limitation du périmètre de marche à 500 m, un score de 6 à la nécessité de s'équiper d'une aide à la marche, et un score de 7 à l'utilisation permanente d'un fauteuil roulant (37).

Tableau 3 : Échelle EDSS simplifiée

Stade	Données cliniques
0	Examen neurologique normal
1	Pas de handicap, signes minimes
2	Handicap minime d'un paramètre fonctionnel
3	Handicap modéré d'un paramètre fonctionnel
4	Handicap assez sévère d'un paramètre fonctionnel, mais pas de problème de déambulation (capacité de marche de 500 mètres sans aide et sans repos)
5	Déambulation sans aide et sans repos sur environ 200 mètres
5,5	Déambulation sans aide et sans repos sur environ 100 mètres
6	Aide unilatérale (cane, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres
6,5	Aide bilatérale permanente nécessaire pour parcourir 20 mètres
7	Patient qui ne peut plus marcher plus de 5 mètres avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant
8	Patient essentiellement confiné au lit et au fauteuil, ou promené en fauteuil roulant par une autre personne
9	Patient grabataire, peut communiquer et manger
9,5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ni communiquer
10	Décès lié à la SEP

L'EDSS a des limites car elle ne s'intéresse pas aux troubles des membres supérieurs ni aux troubles cognitifs qui impactent parfois fortement le handicap.

### I.1.8.2.2. Multiple sclerosis functional composite (MSFC)

L'échelle MSFC, ou composite fonctionnel de la SEP en français, est complémentaire de l'EDSS. Elle est composée de 3 axes :

- Un test de marche chronométré sur 8 mètres
- Un test de dextérité manuelle
- Une évaluation des capacités attentionnelles et de concentration (test PASAT : paced auditory serial addition test ou test d'addition en série auditive stimulée)

La difficulté est la reproductibilité de l'échelle. Les tests, pour être fiables, doivent être reproduits à chaque fois dans les mêmes conditions.

### I.1.8.2.3. Autres échelles

- **Multiple sclerosis walking scale (MSFW) ou échelle de marche dans la SEP**

C'est une échelle d'auto-évaluation des patients sur leurs capacités de marche (Figure 16). Elle est composée de 12 items concernant les limitations à la marche dues à la SEP au cours des 15 derniers jours. Il y a 5 réponses possibles pour chaque item, avec « 1 » signifiant aucune limitation et « 5 » une limitation extrême.

**Si vous ne pouvez pas marcher du tout, cochez cette case**

Au cours des 2 dernières semaines, jusqu'à quel point votre SEP a-t-elle...	Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Enormément
1. Limité votre capacité à marcher ?	1	2	3	4	5
2. Limité votre capacité à courir ?	1	2	3	4	5
3. Limité votre capacité à monter et descendre les escaliers ?	1	2	3	4	5
4. Rendu plus difficile la station debout lors de vos activités ?	1	2	3	4	5
5. Limité votre équilibre à la marche ou à la station debout ?	1	2	3	4	5
6. Limité la distance que vous pouvez parcourir en marchant ?	1	2	3	4	5
7. Augmenté l'effort qui vous est nécessaire pour marcher ?	1	2	3	4	5
8. Rendu nécessaire l'utilisation d'un support lors de la marche à la maison (par ex., se tenir aux meubles, utiliser une canne, etc.) ?	1	2	3	4	5
9. Rendu nécessaire l'utilisation d'un support lors de la marche à l'extérieur (par ex., utilisation d'une canne, d'un "Caddie", d'un déambulateur, etc.) ?	1	2	3	4	5
10. Ralenti votre marche ?	1	2	3	4	5
11. Rendu votre marche moins harmonieuse ?	1	2	3	4	5
12. Vous a-t-elle obligé à vous concentrer sur votre marche ?	1	2	3	4	5

**Vérifiez que vous avez bien répondu à TOUTES les questions.**

Figure 16 : Multiple sclerosis walking scale

Source : <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/Jacquin%20Courtois-SEP%20Partie%202A.pdf>

- **Fatigue severity scale (FSS) ou échelle de sévérité de la fatigue (Tableau 4)**

Elle permet d'évaluer la fatigue dans 3 dimensions : physique, cognitive et psychosociale ; mais sa longueur en limite l'utilisation quotidienne. Le patient a 7 réponses possibles pour chaque item. On lui demande d'entourer le chiffre qui correspond le plus à son ressenti au cours de la semaine passée, en sachant qu'une valeur basse signifie que le patient n'est pas d'accord avec l'affirmation, une valeur élevée que le patient est d'accord avec l'affirmation.

Tableau 4 : Échelle de sévérité de la fatigue

<b>Je suis moins motivé(e) quand je suis fatigué(e)</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>L'exercice physique me rend fatigué(e)</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>Je suis facilement fatigué(e)</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>La fatigue gêne mon fonctionnement physique</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>La fatigue me cause fréquemment des problèmes</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>La fatigue m'empêche d'avoir une activité physique soutenue</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>La fatigue m'empêche d'accomplir certains devoirs et responsabilités</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>La fatigue est parmi mes 3 symptômes les plus invalidants</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>La fatigue interfère avec ma vie familiale et/ou professionnelle et/ou sociale</b>	1	2	3	4	5	6	7

- **Échelle visuelle analogique (EVA)**

C'est une échelle d'auto-évaluation de la douleur. Elle est sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique. Cette échelle se présente sous la forme d'une réglette, graduée de 0 à 10 du côté du praticien (0 correspondant à « absence de douleur » et 10 à « douleur maximale imaginable ») et non graduée du côté du patient (Figure 17). Ce dernier vient placer un curseur à l'endroit où il estime que se situe sa douleur, et le praticien relève la valeur correspondante. L'EVA n'est utilisable que chez des patients communicants, qui ne présentent pas de troubles cognitifs sévères.

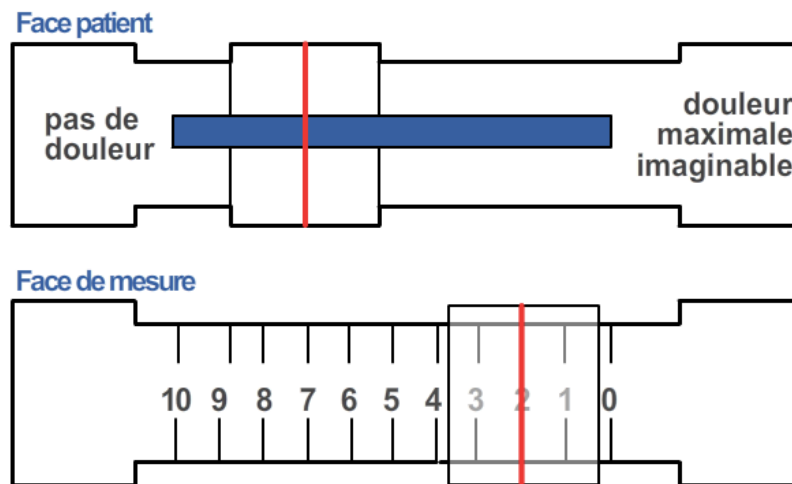


Figure 17 : Échelle visuelle analogique

Source : <https://bouarroudj.net/echelle-visuelle-analogique/>

### **I.1.9. SEP et grossesse**

La SEP est une pathologie qui concerne 1 personne sur 1000 en France, et particulièrement des femmes jeunes. La question de la maternité est importante et doit être abordée, en cas de projet de grossesse, peu de temps après le diagnostic avec le neurologue (2).

L'étude PRIMS (pregnancy and multiple sclerosis ou grossesse et sclérose en plaques), publiée en 1998, a étudié 254 patientes issues de 12 pays européens différents pendant leur grossesse et dans les 2 années après leur accouchement, afin d'évaluer l'impact de la grossesse sur les poussées et le handicap.

Les résultats sont rassurants : les grossesses des femmes atteintes de SEP doivent être considérées comme normales. Le suivi est le même que celui des autres femmes, sur le plan gynécologique.

#### **I.1.9.1. Avant la grossesse**

Même si la grossesse n'est pas déconseillée chez les femmes avec une SEP, il est plus prudent de l'anticiper et de la programmer dans une période où la maladie est peu active (idéalement pas de poussées depuis au moins un an), et après avoir discuté de l'arrêt des traitements qui ne sont pas indispensables (39).

Les femmes atteintes de SEP qui ont un désir de grossesse peuvent avoir plusieurs inquiétudes au sujet de la conception d'un enfant. Dans la population générale, parmi les couples qui essaient de concevoir (40) :

- 30 % vont réussir au bout d'un mois
- 60 % au bout de 3 mois
- 80 % au bout de 6 mois
- 85 % au bout d'un an

Ces données concernent des femmes jeunes (< 35 ans), avec une activité sexuelle régulière (2 à 3 rapports par semaine).

Plusieurs facteurs peuvent compliquer la conception chez les personnes atteintes de SEP :

- **L'âge**

Les données de conception citées ci-dessus diminuent de manière significative après 35 ans. Or, l'âge moyen du diagnostic de SEP étant de 30 ans, beaucoup de femmes avec une SEP et un désir de grossesse vont se trouver dans la catégorie des plus de 35 ans.

- **La libido**

Les troubles de la libido sont un symptôme fréquent de la SEP (41).

Une étude de Hugues et al. publiée en 2014 (42) a montré qu'il y avait un délai moyen de 7,1 mois entre l'arrêt du traitement de fond de la SEP et le début de la grossesse, ce qui est plus élevé que le délai moyen observé dans la population générale.

Ces données sont à prendre en compte dans la planification de la grossesse.



### I.1.9.2. Fertilité

Les femmes atteintes de SEP ont moins d'enfants en moyenne que la population générale (43). Cela n'est pas nécessairement lié à une moins bonne fertilité, mais plus probablement une conséquence de la maladie et du handicap.

La SEP n'est pas considérée comme une maladie qui augmente le risque d'infertilité. Néanmoins, comme dans la population générale, certains couples peuvent rencontrer des difficultés à procréer. Dans ce cas les femmes atteintes de SEP peuvent se voir proposer des programmes de procréation médicalement assistée (PMA).

Des études ont montré une augmentation du risque de poussée dans les mois suivant une fécondation *in vitro* (FIV) (44), notamment dans les protocoles utilisant des agonistes de la GnRH (gonadotrophin releasing hormone). Néanmoins, ces données ne permettent pas de contre indiquer la FIV chez une femme atteinte de SEP.

Les patientes devraient être informées des risques potentiels de ces méthodes, et prendre une décision conjointement avec leur neurologue, en privilégiant les périodes calmes de la maladie pour réaliser une FIV.

### I.1.9.3. Risque de poussées

Le risque de poussées diminue au cours de la grossesse dès le 1<sup>er</sup> trimestre, et chute de 66 % au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre par rapport à l'année précédant la grossesse (Figure 18). L'étude PRIMS a montré que le taux annualisé de poussées (TAP) diminuait au cours de la grossesse, passant de 0,6 par an avant la grossesse à 0,2 par an au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (45).

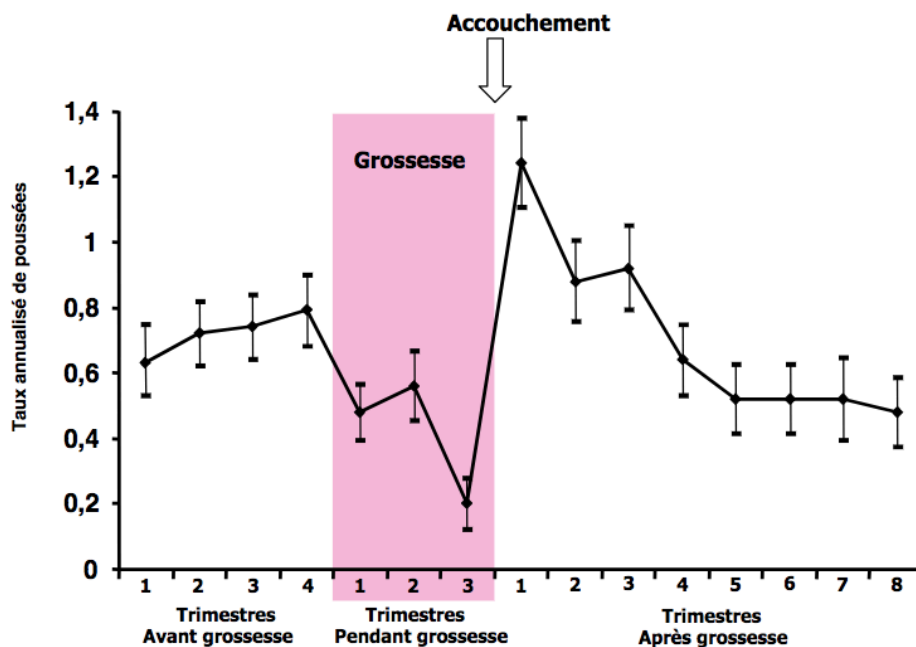


Figure 18 : Taux annualisé de poussées de SEP et grossesse

Source : [http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/Grossesse\\_et\\_SEP\\_Pr\\_Sandra\\_Vukusic\\_2012-04-14.pdf](http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/Grossesse_et_SEP_Pr_Sandra_Vukusic_2012-04-14.pdf)

A l'inverse, le TAP augmente très fortement dans les 3 mois qui suivent l'accouchement (1,2 en *post-partum*) (Figure 18). Ce phénomène peut être lié à l'effondrement des taux d'hormones sexuelles en *post-partum*. Des stratégies consistant en l'administration d'hormones sexuelles en *post-partum* ont été étudiées pour essayer de diminuer le risque de poussées (étude POPARTMUS), avec un résultat négatif.

Le TAP diminue ensuite au cours des 2 années suivant l'accouchement pour retrouver un taux comparable aux années pré-grossesse.

Si néanmoins une poussée survenait au cours de la grossesse, elle pourrait être traitée par corticothérapie IV. En effet l'utilisation ponctuelle des corticoïdes, en raison du bénéfice maternel attendu, est possible au cours de la grossesse, en préférant la méthylprednisolone qui permettrait une exposition fœtale plus faible (46), (47).

#### **I.1.9.4. Handicap**

La progression du handicap est la même pour les femmes ayant eu une grossesse que pour les autres. Si la grossesse est liée à une diminution du risque de poussée, elle n'a aucun effet sur le handicap, qui continue de progresser régulièrement avant, pendant et après la grossesse (48).

#### **I.1.9.5. Accouchement**

L'obstétricien devra être informé de la pathologie de la mère pour éviter les positions douloureuses lors de l'accouchement.

L'accouchement se déroule indifféremment par voie basse ou par césarienne, selon la décision de l'obstétricien. La césarienne sera néanmoins conseillée si la mère présente une spasticité importante entraînant une adduction des membres inférieurs gênante à l'accouchement (39).

Les anesthésistes avaient tendance à s'inquiéter du risque d'aggravation de la SEP après une péridurale, en raison notamment de la toxicité théorique des produits anesthésiques sur les zones démyélinisées de la moelle épinière. En pratique, l'étude PRIMIS et une étude de cohorte italienne (49) apportent des données rassurantes : la péridurale ne favoriserait pas la survenue d'une poussée en *post-partum*. Même si ces études ne concernent que peu de femmes, on peut considérer qu'il n'y a pas de contre-indication à pratiquer une péridurale chez des patientes atteintes de SEP. Néanmoins, les sensations ressenties par la patiente avec ce type d'anesthésie peuvent être anxiogènes car elles peuvent ressembler à celles d'une poussée de SEP (48).

#### **I.1.9.6. Allaitement**

L'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un allaitement maternel exclusif pendant les 6 premiers mois de vie, en raison de ses bénéfices pour la croissance, le développement et la santé de l'enfant (50).

Ces recommandations peuvent être difficiles à appliquer pour les mères atteintes de SEP : en raison des poussées plus fréquentes en *post-partum* ou à cause de la nécessité de reprendre rapidement un traitement (de fond ou symptomatique) non compatible avec l'allaitement.

L'allaitement est sans risque pour l'enfant si la mère ne reçoit aucun traitement médicamenteux. L'allaitement aurait un effet protecteur sur les poussées, mais cette donnée

doit être analysée avec précaution (51). En effet, le choix d'allaiter n'est pas aléatoire, mais lié à l'activité inflammatoire de la maladie pendant la grossesse et l'année qui l'a précédée.

Une étude allemande publiée en 2012 s'est intéressée à la grossesse de 255 femmes atteintes de SEP. 170 de ces femmes ont choisi après leur accouchement l'allaitement maternel exclusif pour nourrir leur enfant. Une diminution significative du taux de poussées au cours des 3 premiers mois a été observée par rapport aux femmes qui n'allaitaient pas, ou qui allaitaient partiellement (52).

Au final, la mère doit être informée de manière anticipée sur l'allaitement, afin de faire un choix éclairé, et c'est son choix d'allaiter ou non qui devra être respecté.

#### **I.1.9.7. Déclenchement de la maladie en *post-partum***

Il est assez fréquent d'observer un début de SEP dans les mois qui suivent un accouchement. En revanche, le début de la maladie au cours d'une grossesse est plus rare.

Ceci semble montrer que la grossesse aurait tendance à repousser le début clinique de la maladie, ce qui serait possiblement lié à l'augmentation très marquée des hormones sexuelles au cours de la gestation.

#### **I.1.9.8. Enfant né de mère atteinte de SEP**

Contrairement à certaines idées reçues, la SEP ne se transmet pas directement de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement.

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

## **I.2. La grossesse et les médicaments (53)**

La prescription de médicaments au cours de la grossesse est une source d'inquiétude pour les femmes enceintes et les prescripteurs, car le placenta est un organe d'échanges entre la mère et le fœtus.

Dans les RCP des médicaments, la rubrique concernant la grossesse et l'allaitement n'apporte que peu d'informations, en raison du manque de données fiables. Il est souvent déconseillé d'utiliser les médicaments par mesure de précaution.

Néanmoins, 80 à 90 % des femmes enceintes reçoivent une prescription médicamenteuse au cours de leur grossesse.

Le taux de malformations chez les nouveau-nés est de 2 à 4 % dans la population générale. Le risque zéro n'existe donc pas. Parmi ces 2 à 4 % de malformations, seulement 5 % seraient liées à une cause médicamenteuse ou toxique.

### **I.2.1. Les différentes périodes de la grossesse**

La grossesse, processus physiologique, débute avec la fécondation et se termine au moment de l'accouchement. En tout, elle dure normalement 41 semaines d'aménorrhée (SA).

Biologiquement parlant, la grossesse est subdivisée en 3 sous-périodes : les périodes pré-implantatoire et implantatoire, la période embryonnaire et la période fœtale.

#### **I.2.1.1. Gamétogenèse**

La gamétogenèse est le mécanisme biologique de formation des gamètes. Elle a lieu au niveau des ovaires chez la femme.

L'ovogenèse, qui permet la formation des gamètes féminins (les ovules), débute chez la femme bien avant sa naissance, lors de la période embryonnaire. Les précurseurs des ovocytes, les gonocytes, se multiplient dans l'embryon jusqu'au 7<sup>ème</sup> mois de vie *in utero* et rentrent en méiose pour former des ovocytes « primaires ». Ces ovocytes primaires restent bloqués en prophase 1 de la méiose jusqu'à la puberté. Cette longue phase de repos est appelée dictyogène.

Dès la vie fœtale, il y a une dégénérescence du nombre d'ovocytes : on en dénombre 7 millions à 7 mois de vie *in utero*, 1 à 2 millions à la naissance, et environ 400 000 au début de la puberté. Seuls 400 ovocytes environ seront « utilisés » au cours de la vie d'une femme.

La reprise de la maturation des ovocytes est déclenchée par le pic pré-ovulatoire d'hormone lutéinisante (LH). L'ovocyte primaire finit alors sa méiose 1 et commence sa méiose 2 sans la finir, il reste bloqué en métaphase II. On parle alors à ce stade d'ovocyte secondaire.

Deux options sont alors possibles :

- En l'absence de fécondation (rencontre avec le gamète mâle), l'ovocyte secondaire ne finit pas sa méiose 2 et est éliminé *via* les menstruations.
- Si une fécondation survient dans les 24 heures suivant l'ovulation, l'ovocyte secondaire termine sa méiose, qui aboutit à la formation d'un œuf.

### I.2.1.2. Périodes pré-implantatoire et implantatoire

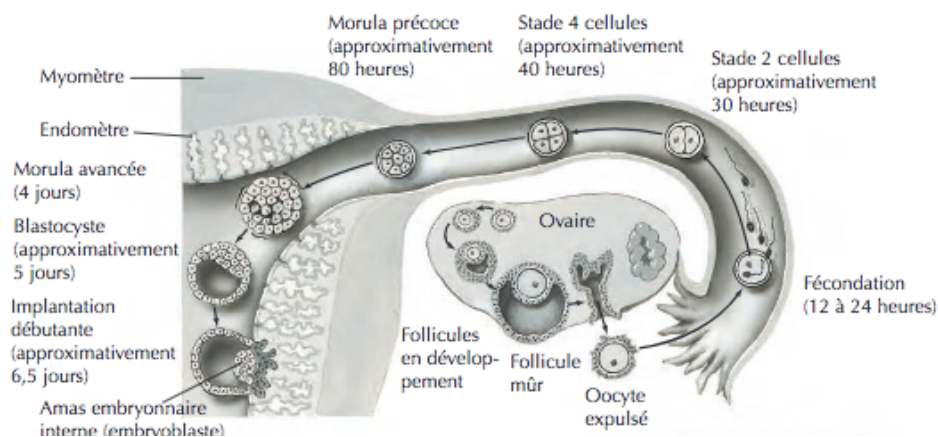


Figure 19 : De la fécondation à l'implantation

Source : *Atlas d'embryologie humaine de Netter – Larry R. Cochard*

Les périodes pré-implantatoire et implantatoire s'étendent du 1<sup>er</sup> au 12<sup>ème</sup> jour après la fécondation. La fécondation correspond à la pénétration d'un spermatozoïde dans un ovocyte secondaire. Après cela, la membrane pellucide de l'ovocyte devient infranchissable, et les deux noyaux mâle et femelle se rapprochent pour fusionner.

La 1<sup>ère</sup> semaine, l'ovule fécondé (ou zygote) va procéder à la migration tubaire, de la trompe de Fallope à la cavité utérine, tout en présentant une série de divisions successives ou mitoses. On parle de segmentation car, l'œuf se divisant au sein d'une cavité inextensible (la zone pellucide), les cellules deviennent de plus en plus petites. Cette période conduit à la formation d'un œuf de 64 cellules totipotentes, appelé « *morula* », qui pénètre dans la cavité utérine au 4<sup>ème</sup> jour (Figure 19).

La morula devient un blastocyste en se débarrassant de sa zone pellucide après avoir pénétré dans la cavité utérine. Au 5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> jour de son développement, le blastocyste se fixe sur la muqueuse utérine (Figure 19).

La 2<sup>ème</sup> semaine post-fécondation correspond à la nidation ou implantation. Le blastocyste pénètre dans la muqueuse utérine, et un contact se crée avec le sang de la mère à la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine. Il peut y avoir à ce moment-là un saignement d'implantation, correspondant à la date normale des règles.

### I.2.1.3. Période embryonnaire

La période embryonnaire commence au 13<sup>ème</sup> jour après la fécondation, et dure jusqu'au 56<sup>ème</sup> jour de grossesse. Elle correspond à l'organogénèse, période au cours de laquelle la majorité des structures de l'organisme vont se former selon une chronologie précise. On l'appelle familièrement le « 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse » ou T1.

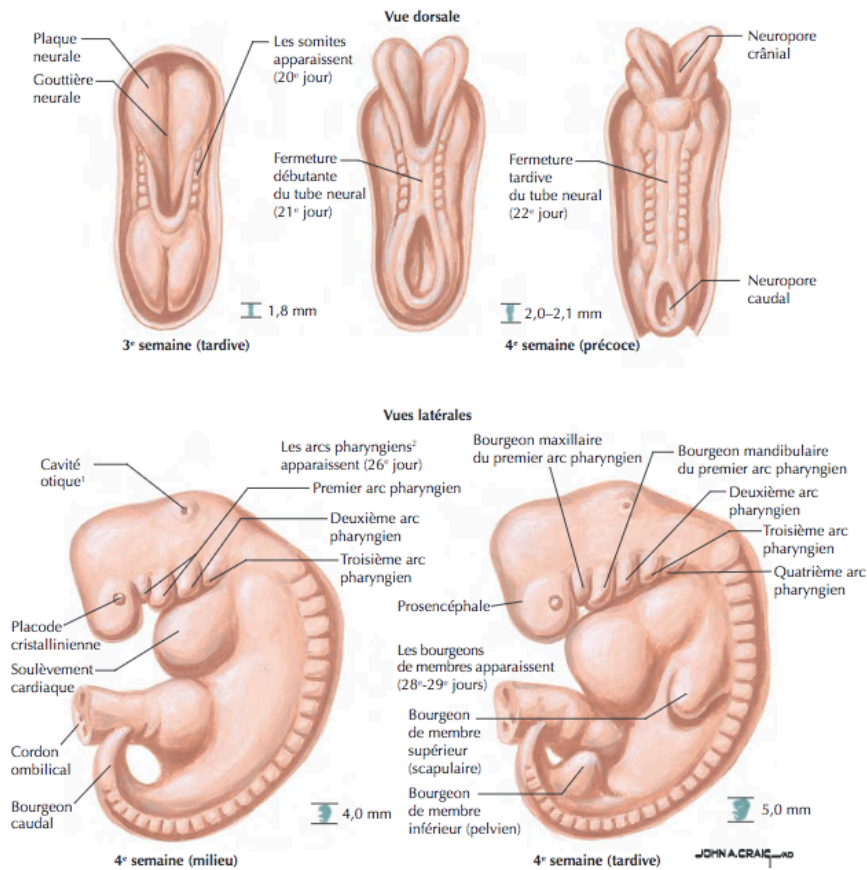


Figure 20 : Période embryonnaire, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaine

Source : *Atlas d'embryologie de Netter – Larry R. Cochard*

Lors de la 3<sup>ème</sup> semaine après la fécondation, le disque embryonnaire est suspendu dans la large cavité chorale par un pédicule embryonnaire. L'embryon est situé entre la cavité amniotique et le sac vitellin, au sein duquel apparaissent des îlots sanguins.

La neurulation, qui correspond à la formation du système nerveux central (SNC), débute à la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine. Le système cardio-vasculaire est le 1<sup>er</sup> à devenir opérationnel vers J21 ou J22 : le cœur de l'embryon commence à battre.

La 4<sup>ème</sup> semaine correspond à la délimitation. La cavité amniotique s'agrandit jusqu'à entourer l'embryon. Le dépliage du sac vitellin permet à l'embryon de développer la forme de son corps. On observe la formation des ébauches des organes (Figure 20).

De la 5<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine, le placenta se délimite et les organes se différencient : c'est la période d'organogenèse à proprement parler. Les membres supérieurs et inférieurs s'étendent à partir de l'axe du corps, les yeux, les oreilles et le nez sont visibles. A la fin de la 8<sup>ème</sup> semaine, l'embryon présente un aspect extérieur humain (Figure 21).

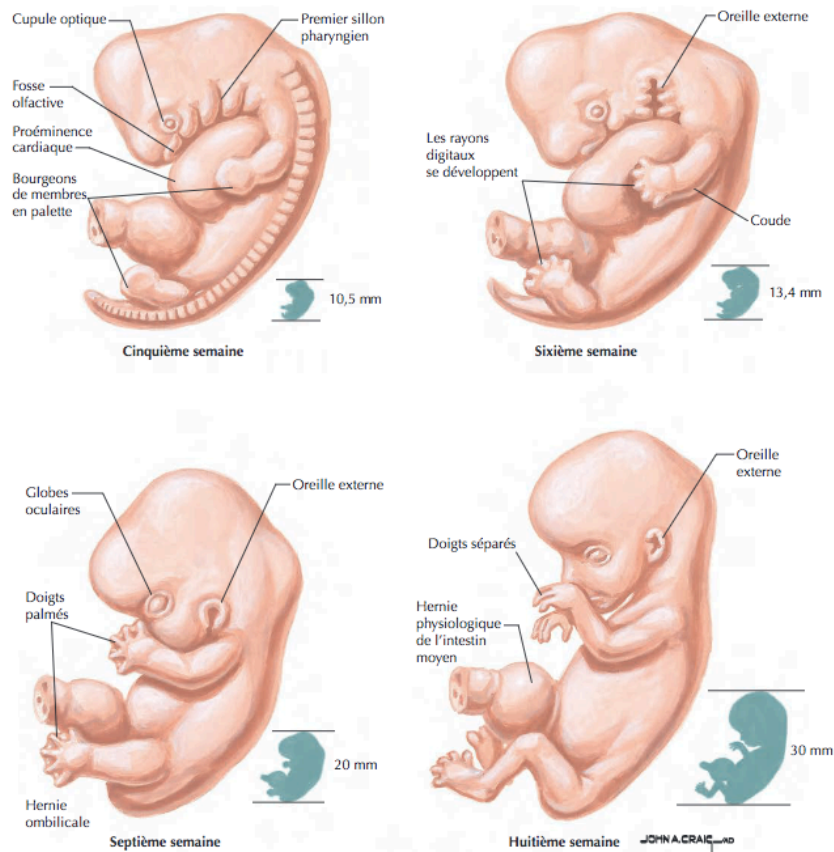


Figure 21 : Période embryonnaire, de la 5<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine

Source : *Atlas d'embryologie de Netter – Larry R. Cochard*



### I.2.1.4. Période fœtale

La période fœtale correspond à ce que l'on appelle familièrement les 2 derniers trimestres de grossesse (2<sup>ème</sup> trimestre ou T2, et 3<sup>ème</sup> trimestre ou T3). C'est la période la plus longue de la grossesse, pendant laquelle les organes nouvellement formés vont suivre des phases de croissance et de maturation (Figure 22).

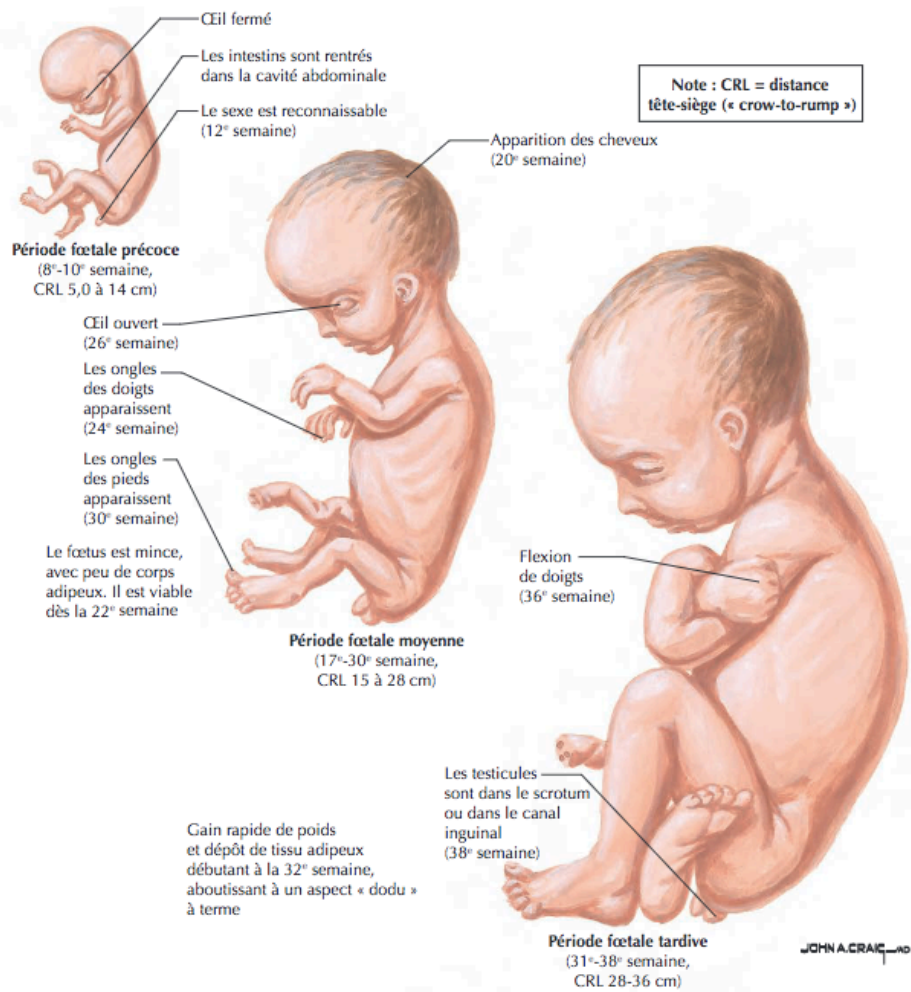


Figure 22 : Période fœtale

Source : *Atlas d'embryologie de Netter – Larry R. Cochard*

A partir du 57<sup>ème</sup> jour après la fécondation, tous les organes sont présents et continuent leur évolution. L'embryon devient un fœtus, qui mesure environ 10 cm et pèse 45 g. Sa tête représente  $\frac{1}{3}$  de son corps, son visage commence à se dessiner, et ses membres peuvent être distingués. La différenciation sexuelle est visible. Le foie se développe, les reins sont achevés, la moelle osseuse du fœtus commence à produire des globules blancs.

Au 4<sup>ème</sup> mois, le fœtus mesure environ 20 cm et pèse 200 g. Les reins deviennent fonctionnels, le cerveau est entré dans une période de maturation. Les 1<sup>ers</sup> mouvements du fœtus sont perçus par la mère.



Au 5<sup>ème</sup> mois, une substance caséuse protectrice recouvre la peau du fœtus. Son corps est recouvert d'un fin duvet, le « *lanugo* ». C'est aussi le début du réflexe de succion : le fœtus commence à sucer son pouce. Le système auditif devient fonctionnel : le fœtus peut percevoir les bruits maternels et les bruits extérieurs.

Au 6<sup>ème</sup> mois, le fœtus mesure environ 32 cm et pèse 800 à 925 g. Ses yeux s'ouvrent.

Durant les 3 derniers mois de grossesse, le fœtus poursuit sa croissance et prend du poids de manière importante. Il s'habitue aux bruits du monde extérieur.

## **I.2.2. Les paramètres pharmacocinétiques modifiés**

Même s'il y a peu de données dans la littérature, il a été démontré que la pharmacocinétique des médicaments est différente chez la femme enceinte. L'adaptation posologique sera faite au cas par cas, en fonction du médicament concerné.

### **I.2.2.1. Absorption**

- **Voie orale**

La sécrétion de progestérone observée tout au long de la grossesse entraîne une augmentation du temps de vidange gastrique et une réduction de la motilité intestinale chez la femme enceinte. L'absorption des substances absorbées au niveau gastrique, comme l'éthanol, est ainsi facilitée.

Une augmentation du pH gastrique est également observée, ainsi qu'une diminution des sécrétions gastriques : cela modifie l'ionisation des acides et des bases faibles et donc leur absorption.

On peut également observer des nausées et vomissements, notamment lors du 2<sup>ème</sup> mois de grossesse, qui peuvent influencer sur l'absorption des médicaments.

Peu de médicaments étant absorbés au niveau gastrique, toutes ces modifications physiologiques vont ralentir l'absorption intestinale des médicaments administrés *per os*. En pratique, il y a peu d'impact clinique, sauf pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE).

- **Voie inhalée**

L'augmentation du débit sanguin pulmonaire entraîne une hyperventilation qui induit une augmentation de l'absorption des médicaments inhalés.

- **Voie injectable**

La vasodilatation, l'augmentation du débit sanguin cardiaque et la diminution de la résistance vasculaire périphérique entraînent une augmentation de la perfusion cutanée et tissulaire. Ces modifications peuvent augmenter l'absorption des médicaments lipophiles administrés par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC).

En fin de grossesse, on note une diminution du retour veineux. Les substances injectées par voie IM au niveau du muscle fessier pourraient être moins bien absorbées, surtout si elles sont liposolubles.

### I.2.2.2. Distribution

On observe chez la femme enceinte une augmentation du volume plasmatique (Figure 23) via une augmentation de l'eau intra et extravasculaire d'environ 8 litres, ainsi que des modifications hémodynamiques (diminution de la pression artérielle et augmentation du débit sanguin total). Ceci a des conséquences sur les molécules hydrosolubles, en réduisant leur concentration initiale ou maximale et en augmentant leur demi-vie d'élimination.

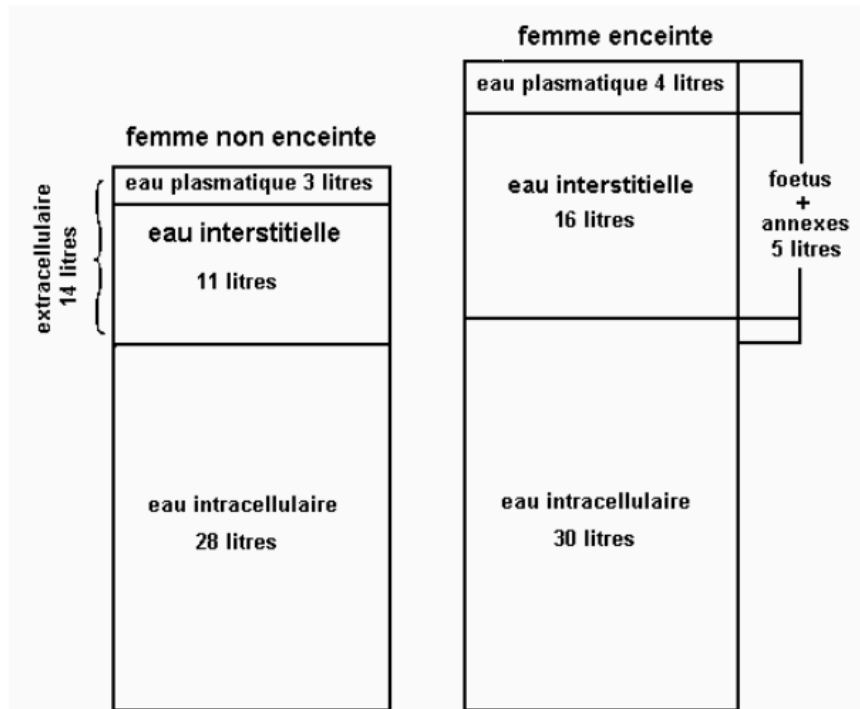


Figure 23 : Répartition des compartiments liquidiens chez la femme enceinte

Source : *Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1*

« *Médicaments et grossesse* » - C. Loichot et M. Grima

L'augmentation du volume de distribution entraîne une diminution des concentrations relatives en protéines plasmatiques, notamment en albumine, avec pour conséquence une compétition pour les sites de liaisons protéiques. Cela impacte les médicaments à forte liaison protéique et à MTE : leur fraction libre est augmentée.

Par ailleurs, on constate une augmentation de la graisse corporelle au cours de la grossesse, ce qui pourrait augmenter le volume de distribution des médicaments lipophiles.

Le liquide amniotique joue un rôle important dans la distribution des médicaments : c'est un « réservoir » pouvant augmenter la durée d'exposition du fœtus aux substances hydrosolubles.

### I.2.2.3. Métabolisme

Les œstrogènes et la progestérone, dont la sécrétion est augmentée pendant la grossesse, ont un effet inhibiteur enzymatique sur le cytochrome P3A4. Ce dernier intervient dans le métabolisme de 50 % des médicaments.

Concernant les médicaments métabolisés au niveau hépatique, le but est d'adapter les doses pour maintenir une concentration plasmatique non toxique tout au long de la grossesse, et éviter tout surdosage médicamenteux.

#### I.2.2.4. Élimination

Le rein se développe chez la femme enceinte (il grossit de 45 grammes environ), et le débit sanguin rénal augmente de 60 à 80 % au cours des 2 premiers trimestres de grossesse. Il en résulte une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 40 à 50 % à 30 SA, et donc une élimination accrue des médicaments éliminés par voie rénale. Il y a un risque de sous-dosage médicamenteux : l'objectif sera d'adapter les posologies chez la femme enceinte pour maintenir la concentration minimale efficace de chacun des médicaments prescrits.

#### I.2.2.5. Synthèse des paramètres modifiés

Tableau 5 : Modifications pharmacocinétiques durant la grossesse

Paramètres pharmacocinétiques	Modifications physiologiques
Absorption	pH gastrique ↑ Motilité gastrique et intestinale ↓ Temps de vidange gastrique ↑ Nausées et vomissements ↑ Fonction pulmonaire ↑
Distribution	Débit cardiaque ↑ Pression artérielle ↓ Concentration en albumine ↓ Volume plasmatique ↑
Métabolisme	Activité hépatique ↑ et ↓
Élimination	Filtration glomérulaire ↑

L'adaptation posologique doit être envisagée pour les médicaments à MTE au cours de la grossesse. Néanmoins, si la vie de la mère est en danger, les modifications pharmacocinétiques observées durant la grossesse ne doivent pas modifier la prise en charge de l'urgence.

### I.2.3. Le passage des médicaments à travers la « barrière » fœto-placentaire

#### I.2.3.1. Le placenta

Le placenta est un organe fœto-maternel, dont le rôle est d'apporter à l'embryon (puis au fœtus) les nutriments et l'oxygène dont il a besoin, et d'évacuer les déchets (urée, CO<sub>2</sub>). La surface d'échanges placentaires est importante : 5 m<sup>2</sup> à 28 SA, et 12 m<sup>2</sup> à terme.

Le placenta mature mesure 3 cm d'épaisseur, a un diamètre de 20 cm et un poids d'environ 500 g. Le côté fœtal est lisse et associé à la membrane amniotique. Le côté maternel est subdivisé en une trentaine de lobes par des *septa* placentaires.

Le cordon ombilical, enroulé sur lui-même et long de 50 à 60 cm, s'attache à la plaque chorale et contient deux artères ombilicales (qui transportent du sang désoxygéné) et une veine ombilicale (qui transporte du sang oxygéné).

La circulation fœtale se fait à une faible pression artérielle (environ 30 mmHg). Elle est caractérisée par une vascularisation céphalique très importante sans barrière hémato-encéphalique et un shunt du foie et des poumons qui limite les capacités métaboliques du fœtus.

Le rein fœtal est fonctionnel, mais l'urine sécrétée par le fœtus dans le liquide amniotique sera ensuite déglutie par le fœtus.

L'épuration du sang du fœtus se fait par la mère, *via* le passage placentaire.

Le terme de « barrière » fœto-placentaire est couramment utilisé mais son rôle est en pratique relativement peu important sur le plan de la limitation du passage mère-enfant. Le placenta n'est pas une barrière (Figure 24), c'est une zone d'échanges sanguins à travers laquelle la plupart des molécules peuvent passer, sauf celles dont le poids moléculaire est supérieur à 1000 Da (héparine ou insuline par exemple). La majorité des médicaments administrés à la mère traversent donc le placenta et peuvent atteindre, selon le stade de la grossesse, l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né.

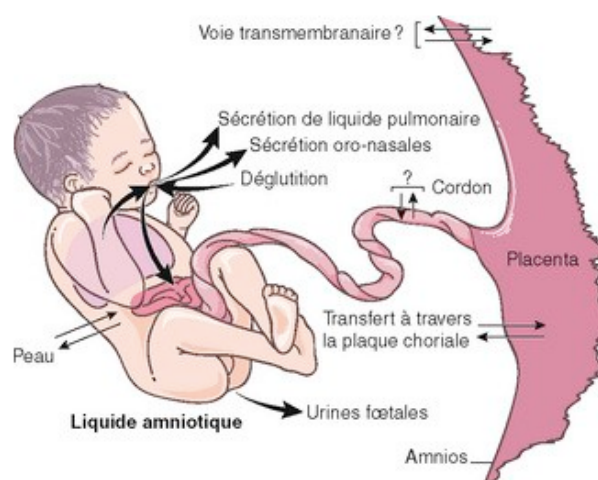


Figure 24 : Unité fœto-placentaire

Source : <https://clemedicine.com/26-physiologie-et-regulation-du-liquide-amniotique/>

### I.2.3.2. Le passage transplacentaire

Les échanges placentaires utilisent des mécanismes classiques de transport membranaire :

- **Transport passif**

- Diffusion simple

C'est le mécanisme le plus fréquent pour le passage transplacentaire des médicaments. Les molécules suivent un gradient de concentration en allant de la zone où la concentration est plus élevée vers la zone où la concentration est moins élevée, jusqu'à l'obtention d'un état d'équilibre. Cela concerne les molécules non polaires et liposolubles.

- Transport facilité

La molécule traverse la membrane cellulaire grâce à une protéine porteuse (*via* un canal sélectif), mais cela sans dépense énergétique. Ce type de transport ne peut se faire contre un gradient de concentration.

- **Transport actif**

C'est le transfert de molécules à travers la membrane cellulaire contre un gradient de concentration avec apport d'énergie. Cela concerne principalement les médicaments dont la structure est voisine de celle d'une substance physiologique.

- **Transport vésiculaire**

Cela correspond à l'endocytose et à l'exocytose : les macromolécules sont captées par les microvillosités et absorbées dans les cellules.

Différents facteurs peuvent influencer le passage des médicaments au niveau de la « barrière » fœto-placentaire :

- Le poids moléculaire de la substance : plus il est élevé, plus le passage placentaire sera difficile.
- La liposolubilité de la molécule : les médicaments liposolubles franchissent plus facilement la « barrière » fœto-placentaire.
- Le pKA de la molécule (degré de dissociation) : les médicaments franchissent les membranes sous forme non ionisée. Le pH fœtal étant plus acide que celui de la mère, les médicaments « bases » (comme les  $\beta$ -bloquants) passeront moins facilement la « barrière » placentaire.
- L'épaisseur du placenta : elle augmente tout au long de la grossesse. Plus la paroi placentaire est épaisse, plus le passage des médicaments est freiné.
- Le flux sanguin placentaire : il augmente tout au long de la grossesse. Plus le flux est important, plus le passage des médicaments est facilité.

Les métabolites des médicaments, dont les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques sont souvent moins connues, peuvent aussi traverser les membranes placentaires. Les métabolites sont plus hydrosolubles que la substance mère, ils peuvent donc s'accumuler dans le liquide amniotique et impacter le fœtus plus longtemps. La plupart des métabolites sont inactifs, mais certains sont plus actifs que la substance mère, voire toxiques. On peut citer par exemple l'acétaldéhyde, métabolite de l'éthanol, toxique et pouvant contribuer au syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF).

#### **I.2.4. Risques liés à la période d'exposition**

La chronologie de la prise médicamenteuse est importante à prendre en compte pour apprécier un risque éventuel pour l'enfant à venir. Il faut garder à l'esprit que l'exposition au médicament peut être beaucoup plus longue que la période de prise. En effet, il faut compter 5 à 7 demi-vies pour le médicament soit totalement éliminé de l'organisme maternel. Un médicament avec une demi-vie longue, pris avant la conception, peut donc potentiellement impacter la grossesse.

##### **I.2.4.1. Gamétogenèse : risque mutagène, clastogène et risque d'atteinte des fonctions de la reproduction**

Des effets génotoxiques (mutagène ou clastogène) peuvent se produire au moment de la gamétogenèse. Ils se traduisent par l'altération directe du matériel génétique.

Un agent mutagène provoque par une modification de l'ADN, et l'apparition de mutations au niveau du matériel génétique (mutation chromosomique, mutation génique) transmissibles à la génération suivante. Un agent clastogène provoque des cassures de chromosomes.

En théorie, ces effets pourraient concerner toutes les cellules germinales en phase de division. Chez la femme, cela pourrait concerner les ovocytes depuis leur formation, au cours de la vie intra-utérine, jusqu'à la conception, à l'âge adulte.

L'effet toxique sur les fonctions de reproduction peut entraîner chez la femme un dysfonctionnement ovarien, une stérilité ou un vieillissement prématuré des ovaires.

##### **I.2.4.2. Périodes pré-implantatoire et implantatoire : la loi du « tout ou rien »**

La loi du « tout ou rien » s'applique formellement durant la période pré-implantatoire. On peut néanmoins appliquer cette loi jusqu'au 12<sup>ème</sup> jour de grossesse, car avant ce jour le sang de la mère et celui de l'embryon ne sont pas en contact.

Cette loi signifie qu'un produit toxique peut soit endommager la majorité des cellules de l'embryon, entraînant une lyse de l'œuf, soit endommager un petit nombre de cellules sans conséquences sur le développement embryonnaire.

Ce phénomène, qui se solde par la perte embryonnaire ou une survie sans séquelles, n'a été démontré que pour les radiations ionisantes. Les échanges entre la mère et l'embryon sont très limités à ce stade de la grossesse, il est probable que les agents extérieurs n'aient que peu de conséquences sur l'embryon.

Les malformations congénitales majeures ne sont pas liées à un trouble survenu au cours des périodes pré-implantatoire et implantatoire, car aucune grande structure anatomique n'est formée à ce stade du développement embryonnaire.

##### **I.2.4.3. Période embryonnaire : risque tératogène**

Le mot « tératogène » vient de la fusion de 2 termes grecs : « *teratos* » (monstre) et « *genos* » (origine). Une molécule est considérée comme tératogène lorsqu'elle provoque un développement anormal de l'embryon, entraînant des anomalies structurelles ou fonctionnelles chez l'enfant à venir.

La période embryonnaire est la plus active du développement intra-utérin.

Elle est marquée par l'organogénèse, c'est pourquoi c'est la période la plus vulnérable aux agressions tératogènes. En fonction de la chronologie de la formation des organes, chaque moment de la période embryonnaire correspond à un risque d'atteinte spécifique (Figure 25).

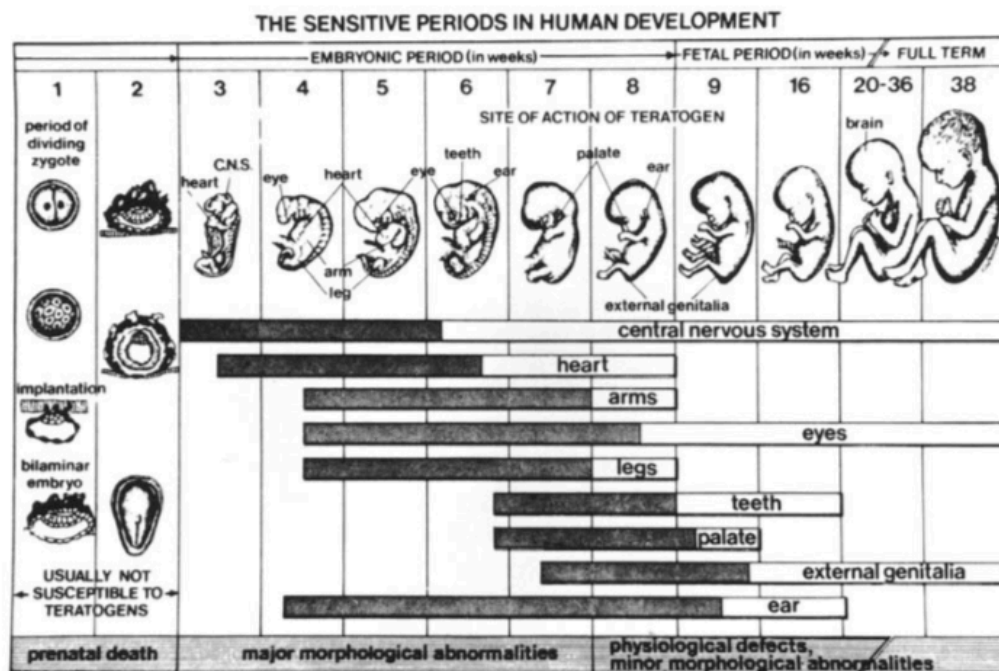


Figure 25 : Risques d'atteintes en fonction du stade de la grossesse

Source : *Chemically induced birth defects* – James L. Schardein

Sur la figure 25, sont représentées en gris les périodes où le risque malformatif est maximal, et en blanc les périodes où le risque existe mais en moindre mesure.

- Pour le SNC, le risque est maximal entre la 3<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> semaine, mais le développement du SNC se poursuit pendant la période fœtale et après la naissance
- Pour le système cardiaque, le risque est maximal entre le milieu de la 3<sup>ème</sup> semaine et le milieu de la 6<sup>ème</sup> semaine

Plus l'exposition médicamenteuse est longue et plus la posologie est élevée, plus le risque tératogène est important.

#### 1.2.4.4. Période fœtale : risque fœtotoxique

La période fœtale correspond à la croissance de toutes les structures formées au cours de la période embryonnaire. Les risques sont moins importants que lors de la période embryonnaire, mais ils existent : il y a un risque de fœtotoxicité.

L'exposition à un médicament durant cette période peut entraîner des anomalies difficiles à diagnostiquer : petite taille, retard mental, anomalies oculaires, auriculaires, dentaires ou génitales, entre autres.

#### **I.2.4.5. Période néo-natale**

- Risque d'imprégnation du nouveau-né et de toxicité directe des médicaments

Durant la grossesse, l'élimination des médicaments est assurée par l'organisme maternel. Après l'accouchement, le nouveau-né doit éliminer seul les produits présents dans son organisme, alors que ses capacités métaboliques et excrétrices sont immatures. La fraction libre (donc active) des médicaments est plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte pour des concentrations plasmatiques identiques.

Au final, le nouveau-né met en moyenne 2 à 4 fois plus de temps à éliminer un médicament qu'un adulte. Si un médicament est pris par la mère à l'approche de l'accouchement, le nouveau-né peut rester longtemps exposé au médicament. On parle de risque d'imprégnation du nouveau-né.

- Risque de syndrome de sevrage

Les médicaments connus pour engendrer des syndromes de sevrage chez l'adulte (psychotropes par exemple) peuvent provoquer des syndromes de sevrage chez le nouveau-né, survenant dans les jours ou les semaines suivant l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la  $\frac{1}{2}$  vie de la molécule.

Le syndrome de sevrage aura lieu lorsque le nouveau-né aura totalement éliminé le médicament.

L'arrêt brutal du traitement chez la mère avant l'accouchement pourrait également favoriser la survenue d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.



### I.3. Les traitements de la SEP et leur impact sur la mère et l'enfant à venir

#### I.3.1. Le traitement des poussées

Les poussées sont des épisodes douloureux parfois longs, qui peuvent laisser des séquelles. Il est donc nécessaire de mettre en place un traitement rapidement, afin de permettre une meilleure récupération. Quelle que soit sa forme, le traitement de la poussée est toujours encadré par un neurologue et en coordination avec le médecin traitant.

Le traitement consiste à l'injection IV rapide (bolus) de méthylprednisolone (Solumédrol®) à raison d'1g par jour pendant 3 à 5 jours. L'objectif est de réduire la durée et l'intensité de la poussée en cours, et de favoriser la récupération.

La corticothérapie IV n'est utilisée que de manière brève lors des poussées de SEP, elle n'a aucun intérêt dans la prévention de ces poussées, et elle n'impacte pas l'évolution de la maladie. Le traitement des poussées ne concerne pas les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement dégressives.

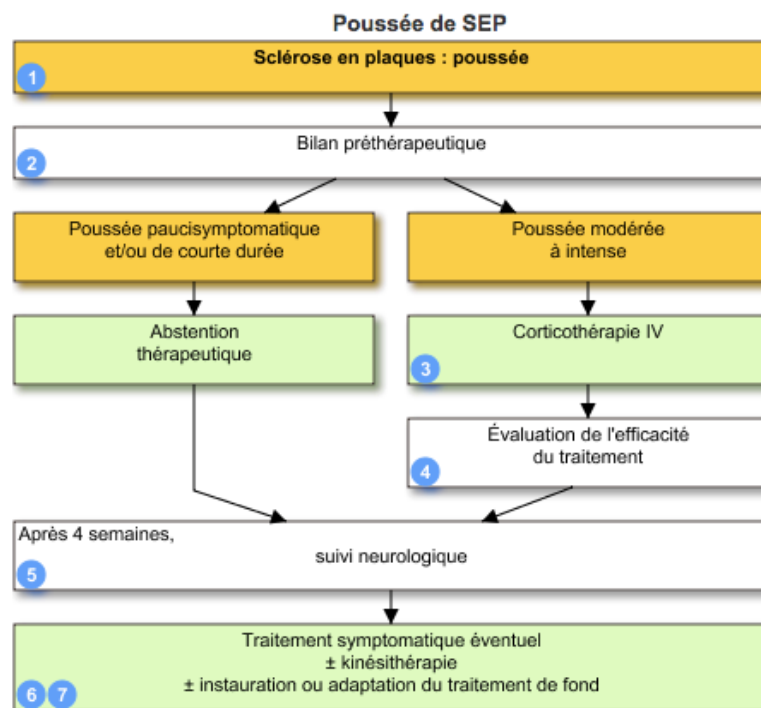


Figure 26 : Traitement d'une poussée de SEP

Source : [https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose\\_en\\_plaques/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose_en_plaques/prise_en_charge/)

Les corticoïdes, fabriqués à l'état naturel par les glandes corticosurrénales, ont des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Ils présentent de nombreux effets indésirables : hypertension artérielle, hyperglycémie, aggravation d'un ulcère déjà présent, insomnies, palpitations, agitation, rétention urinaire, troubles de la cicatrisation. Ces effets indésirables se manifestent rarement car le traitement des poussées de SEP est très bref (< 7 jours).

Depuis une dizaine d'années, les bolus peuvent être réalisés au domicile des patients s'ils sont encadrés par un réseau de santé ; cependant, le premier bolus doit être fait dans une structure hospitalière.

Les pratiques vont peut-être évoluer dans les années à venir, avec une préférence pour la voie orale par rapport à la voie injectable. En effet, l'étude COPOUSEP (corticothérapie orale dans le traitement des poussées de SEP), publiée en 2015, s'est intéressée au traitement des poussées par méthylprednisolone *per os* (Médrol® 1g par jour pendant 3 jours). Elle a obtenu de bons résultats (54) : l'étude a montré une efficacité équivalente entre la voie orale et la voie injectable sur la récupération et les récurrences, et une tolérance similaire en dehors d'un effet indésirable supplémentaire observé chez les patients traités *per os* (insomnie). La voie orale permettrait une simplification des prises, une amélioration du confort des patients et une diminution des coûts.

### I.3.2. Les traitements de fond de la SEP

Aujourd'hui, il n'existe toujours pas de traitement curatif pour la SEP. Néanmoins, les innovations thérapeutiques des 20 dernières années, avec les traitements de fond immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, ont permis une nette amélioration de la qualité de vie des patients. Ces traitements spécifiques, qui agissent sur le système immunitaire, permettent de diminuer la fréquence des poussées inflammatoires et, dans certains cas, la progression du handicap.

Dans cette partie, nous verrons les stratégies thérapeutiques possibles dans la SEP, les différents médicaments utilisés dans le traitement de fond de la SEP avec leurs avantages et leurs inconvénients, puis nous mentionnerons les nouvelles molécules actuellement en développement et qui paraissent très prometteuses pour l'avenir de la SEP.

Deux grands groupes de médicaments sont utilisés actuellement (Tableau 6) :

Tableau 6 : Les traitements de fond de la SEP

<b>Les immunomodulateurs</b>	Interférons $\beta$ (Avonex <sup>®</sup> , Bétaféron <sup>®</sup> , Extavia <sup>®</sup> , Rebif <sup>®</sup> , Plegridy <sup>®</sup> ) Acétate de glatiramère (Copaxone <sup>®</sup> ) Diméthyl-fumarate (Tecfidera <sup>®</sup> )						
<b>Les immunosuppresseurs</b>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%; vertical-align: top;">           Tériflunomide (Aubagio<sup>®</sup>)            Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>)            Alemtuzumab (Lemtrada<sup>®</sup>)            Ocrélizumab (Ocrevus<sup>®</sup>)            Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>)            Mitoxantrone (Elosep<sup>®</sup>)         </td> <td style="width: 5%; text-align: center; vertical-align: middle;">}</td> <td style="width: 25%; text-align: center; vertical-align: middle;">AMM</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">           Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>)            Cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>)            Azathioprine (Imurel<sup>®</sup>)            Mycophénolate mofétil (Cellcept<sup>®</sup>)            Méthotrexate (Novatrex<sup>®</sup>)         </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">}</td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Hors AMM</td> </tr> </table>	Tériflunomide (Aubagio <sup>®</sup> ) Natalizumab (Tysabri <sup>®</sup> ) Alemtuzumab (Lemtrada <sup>®</sup> ) Ocrélizumab (Ocrevus <sup>®</sup> ) Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> ) Mitoxantrone (Elosep <sup>®</sup> )	}	AMM	Rituximab (Mabthera <sup>®</sup> ) Cyclophosphamide (Endoxan <sup>®</sup> ) Azathioprine (Imurel <sup>®</sup> ) Mycophénolate mofétil (Cellcept <sup>®</sup> ) Méthotrexate (Novatrex <sup>®</sup> )	}	Hors AMM
Tériflunomide (Aubagio <sup>®</sup> ) Natalizumab (Tysabri <sup>®</sup> ) Alemtuzumab (Lemtrada <sup>®</sup> ) Ocrélizumab (Ocrevus <sup>®</sup> ) Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> ) Mitoxantrone (Elosep <sup>®</sup> )	}	AMM					
Rituximab (Mabthera <sup>®</sup> ) Cyclophosphamide (Endoxan <sup>®</sup> ) Azathioprine (Imurel <sup>®</sup> ) Mycophénolate mofétil (Cellcept <sup>®</sup> ) Méthotrexate (Novatrex <sup>®</sup> )	}	Hors AMM					

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

Le choix du traitement de fond se fait selon plusieurs critères :

- Le stade de la SEP
- L'évolutivité de la SEP
- Les potentiels effets indésirables du traitement
- Les préférences du médecin et du patient

- Les recommandations officielles
- Le désir de grossesse

### **I.3.2.1. Stratégie thérapeutique**

A la suite du diagnostic, une prise en charge thérapeutique sera donc proposée au patient. Ses objectifs généraux seront de réduire l'intensité et la durée des poussées, et également d'améliorer la qualité de vie du patient *via* une prise en charge multidisciplinaire coordonnée.

- **Dans la SEP RR**

L'important est d'instaurer un traitement le plus tôt possible après la 1<sup>ère</sup> poussée, afin de préserver les neurones et d'agir le plus efficacement possible pour freiner la progression du handicap.

- **Escalade thérapeutique**

C'est le schéma thérapeutique le plus utilisé actuellement.

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est un traitement « sûr », bien toléré : un immuno-modulateur (IFN, glatiramère, diméthyl-fumarate) ou le tériflunomide. C'est un traitement préventif précoce, le but est donc de diminuer le risque de survenue d'une 2<sup>ème</sup> poussée.

En cas de problème de tolérance, on peut facilement « switcher » un traitement de 1<sup>ère</sup> intention avec un autre.

En cas de problème d'efficacité, donc d'échec thérapeutique, il conviendra de passer à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab).

Si la réponse est suboptimale, un traitement de 3<sup>ème</sup> intention, plus agressif, pourra être proposé (mitoxantrone ou autre immunosuppresseur utilisé hors AMM).

- **Induction thérapeutique**

Le principe de l'induction thérapeutique est de commencer par un traitement puissant (mitoxantrone ou alemtuzumab) pendant une durée limitée dans le temps, puis de poursuivre avec un traitement « d'entretien », un immuno-modulateur par exemple.

Le but de cette stratégie est de modifier profondément d'emblée l'immunité et d'avoir une action rémanente sur plusieurs années. Elle peut s'appliquer chez des sujets jeunes (< 40 ans) avec une maladie hautement active, et un score EDSS élevé.

Une étude franco-italienne a obtenu de bons résultats avec de la mitoxantrone en traitement de 1<sup>ère</sup> intention, suivi en relais par un IFN. Elle conclut que ce schéma thérapeutique pourrait être intéressant dans les formes très agressives de la maladie (55).

- **Dans les SEP progressives**

Les traitements actuels agissent tous sur la composante inflammatoire de la maladie, ils n'ont pas d'action neuroprotectrice et ne favorisent pas la remyélinisation. C'est pourquoi il n'y a pas ou peu de traitements indiqués dans les formes progressives de SEP, et donc pas d'algorithme ou de stratégie définie.

L'ocrelizumab est le seul médicament ayant une AMM dans l'indication SEP-PP.

### I.3.2.2. Modalités de prescription

Certains médicaments de la SEP, les immunosuppresseurs administrés par voie injectable, sont réservés à l'usage hospitalier :

- Le natalizumab (Tysabri®)
- L'alemtuzumab (Lemtrada®)
- L'ocrélizumab (Ocrevus®)
- La mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®)

Les autres traitements de fond de la SEP sont disponibles à l'officine :

- Les interférons (Avonex®, Rebif®, Extavia®, Bétaféron®, Plegridy®)
- L'acétate de glatiramère (Copaxone®)
- Le diméthyl-fumarate (Tecfidera®)
- Le tériflunomide (Aubagio®)
- Le fingolimod (Gilenya®)

Les médicaments de la SEP disponibles en ville sont à dispensation particulière :

- Ce sont tous des **médicaments d'exception**, ils doivent donc être prescrits sur une ordonnance à 4 volets pour permettre leur remboursement par l'Assurance Maladie
- La prescription et le renouvellement sont réservés aux médecins spécialistes en **neurologie**
- Une prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle sera demandée pour le Gilenya®

### I.3.2.3. Les immuno-modulateurs (56)

L'objectif des immunomodulateurs est de freiner les réactions du système immunitaire du patient afin de diminuer la fréquence des poussées inflammatoires, qui endommagent les structures nerveuses. Ces traitements modulent la réponse inflammatoire de l'organisme de manière sélective sur certaines de ses phases : leur avantage est qu'ils ne provoquent pas d'immunosuppression, les défenses immunitaires du patient restent donc intactes. Les immunomodulateurs constituent selon l'HAS un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de toutes les formes de SEP RR, pouvant être mis en place dès l'établissement du diagnostic.

En 2018, trois immunomodulateurs ont une AMM en France : les interférons (IFN)  $\beta$  (qui regroupent cinq spécialités), l'acétate de glatiramère (Copaxone®) et le diméthyl-fumarate (Tecfidera®).

#### I.3.2.3.1. Interférons $\beta$

- **Généralités**

Les INF  $\beta$  sont des glycoprotéines de la famille des cytokines qui modulent la réponse inflammatoire dans le SNC. Ils diminuent la synthèse de l'IFN  $\gamma$  et du facteur de nécrose tumorale (TNF) au profit de la production de cytokines anti-inflammatoires.

Les IFN  $\beta$  sont un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la SEP RR. Des études randomisées *versus* placebo ont montré que les IFN  $\beta$  permettaient une réduction de 30 à 40 % de la fréquence des poussées et une diminution de 50 à 70 % du nombre de lésions à l'IRM. Leur impact à long terme reste discuté, mais un faisceau d'arguments plaide en faveur de leur intérêt, avec un ralentissement de la progression du handicap ainsi qu'une diminution du risque d'évolution vers une SEP SP (57).

L'instauration du traitement sera progressive pour tous les IFN  $\beta$ . Concernant la durée du traitement, on n'a pas de données au-delà de 4 ans. Il est conseillé d'évaluer les patients tous les 2 ans. La décision de poursuivre ou non le traitement revient au neurologue.

Cinq spécialités d'INF  $\beta$ , toutes sous forme injectable (voie SC ou IM), sont commercialisées en 2018 en France. Elles sont produites par génie génétique à partir de cellules ovariennes de hamster chinois pour les INF  $\beta$ -1a, de cellules d'*E.coli* pour les INF  $\beta$ -1b.

Les AMM ont été délivrées :

- En 1995 pour la spécialité Betaféron®
- En 1997 pour la spécialité Avonex®
- En 1999 pour la spécialité Rebif®
- En 2008 pour la spécialité Extavia®
- En 2015 pour la spécialité Plegridy®

Selon l'avis de la commission de la transparence de la HAS, le service médical rendu (SMR) de tous les IFN  $\beta$  est important. L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est de niveau III (modérée) pour les spécialités Betaféron®, Avonex® et Rebif®, compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap, chez les patients atteints de SEP RR. L'ASMR des spécialités Extavia® et Plegridy® est de niveau V (absence) car il n'a pas été montré d'amélioration par rapport aux autres spécialités déjà sur le marché.

- **Caractéristiques**

- **Betaféron® (58)**

Tableau 7 : Caractéristiques de Betaféron® selon le RCP

<b>DCI</b>	Interféron $\beta$ -1b
<b>Indications</b>	SEP RR avec au moins deux poussées dans les deux années précédentes SEP SP évoluant par poussées Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticothérapie IV, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.
<b>Mode d'administration</b>	Injection SC
<b>Posologie</b>	250 $\mu$ g (8 MUI) tous les deux jours
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Initiation pendant la grossesse Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C

- **Avonex® (59)**

Tableau 8 : Caractéristiques d'Avonex® selon le RCP

<b>DCI</b>	Interféron $\beta$ -1a
<b>Indications</b>	SEP RR Patients à haut risque de développer une SEP cliniquement définie
<b>Mode d'administration</b>	Injection IM
<b>Posologie</b>	30 mg (1ml de solution) une fois par semaine
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au principe actif (PA) ou aux excipients Initiation pendant la grossesse Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C

- **Rebif® (60)**

Tableau 9 : Caractéristiques de Rebif® selon le RCP

<b>DCI</b>	Interféron $\beta$ -1a
<b>Indications</b>	SEP RR
<b>Mode d'administration</b>	Injection SC
<b>Posologie</b>	22 ou 44 $\mu$ g (6 ou 12 MUI) 3 fois par semaine
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Initiation pendant la grossesse Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C

- **Extavia® (61)**

Tableau 10 : Caractéristiques d'Extavia® selon le RCP

<b>DCI</b>	Interféron $\beta$ -1b
<b>Indications</b>	SEP RR avec au moins 2 poussées dans les 2 années précédentes SEP SP évoluant par poussées Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticothérapie IV, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.
<b>Mode d'administration</b>	Injection SC
<b>Posologie</b>	250 $\mu$ g (8 MUI) tous les deux jours
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Initiation pendant la grossesse Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires
<b>Modalités de conservation</b>	A température ambiante



- **Plegridy® (62)**

Tableau 11 : Caractéristiques de Plegridy® selon le RCP

<b>DCI</b>	Peg-interféron $\beta$ -1a
<b>Indications</b>	SEP RR
<b>Mode d'administration</b>	Injection SC
<b>Posologie</b>	125 $\mu$ g tous les 14 jours
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Initiation pendant la grossesse Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C

Tableau 12 : Instauration d'un traitement par Plegridy®

Dose	Calendrier*	Qté (microgrammes)	Étiquette seringue
Dose 1	Jour 0	63	Orange
Dose 2	- Jour 14	94	Bleue
Dose 3	- Jour 28	125 (dose complète)	Grise

\*Posologie toutes les 2 semaines (14 jours)

L'avantage du Plegridy® par rapport aux autres IFN est la fréquence des injections, plus espacées (tous les 14 jours), schéma plus confortable pour le patient.

- **Conseils d'administration pour les IFN  $\beta$**

Les patients sont formés aux techniques d'auto-injection. Des conseils leur sont donnés pour une administration optimale du traitement :

- La seringue doit être sortie du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection, afin que le produit soit à température ambiante.
- Il convient de changer de site d'injection à chaque administration, les injections SC se faisant classiquement au niveau du bras, de l'abdomen et de la cuisse.

- **Effets indésirables**

Des effets indésirables peuvent se produire avec les INF  $\beta$  lors de leur administration :

- une réaction au site d'injection (douleur, érythème et/ou ecchymose), notamment en cas d'injection SC,
- un syndrome pseudo-grippal, qui peut se manifester par différents symptômes (myalgies, fièvre, frissons, hypersudation, asthénie, céphalées, nausées).

La prise d'un antalgique antipyrétique est recommandée avant chaque injection et au cours des 24 heures qui la suivent,

- des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire grave empêchant les mouvements volontaires

Les réactions liées à l'injection sont fréquentes en début de traitement, mais se raréfient à la poursuite du traitement.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents d'un traitement par INF  $\beta$ , on retrouve :

- lymphopénie, neutropénie, leucopénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine
- céphalées, spasticité
- rhinorrhée
- vomissements, nausées, diarrhées
- hypersudation, éruptions cutanées, contusion
- crampes musculaires, cervicalgie, myalgie, arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire

- **Surveillance particulière**

- Surveillance biologique

Les INF  $\beta$  peuvent provoquer des perturbations du bilan biologique. En plus des examens biologiques recommandés classiquement en cas de SEP, il conviendra de surveiller chez tous les patients traités par INF  $\beta$  la NFS, les plaquettes et la fonction hépatique (ASAT, ALAT) avant de débuter le traitement, à 1, 3 et 6 mois puis périodiquement.

- Patients dépressifs

On constate une augmentation des états dépressifs et des idées suicidaires chez les patients SEP traités par INF  $\beta$ . Les patients présentant une dépression doivent faire l'objet d'un suivi étroit et régulier, et être traités de manière appropriée.

- Patients présentant des troubles cardiaques

Les patients souffrant d'angor, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'arythmie doivent être surveillés étroitement. Leur état clinique peut être affecté par un syndrome pseudo-grippal à l'injection.

### I.3.2.3.2. Acétate de glatiramère (Copaxone®) (63)

- **Généralités**

L'acétate de glatiramère est un mélange de polypeptides (alanine, lysine, tyrosine, acide glutamique) présentant des similitudes avec la protéine basique de la myéline. Cette ressemblance permet au médicament d'agir comme un leurre, en détournant les réponses auto-immunes de la myéline vers lui-même. Il induit également la production de cytokines anti-inflammatoires et la diminution des cytokines pro-inflammatoires en se fixant sur les antigènes d'histocompatibilité et en favorisant la différenciation des LT supresseurs (64).

Deux dosages (20 ou 40 mg/ml) sont proposés. La forme dosée à 20 mg/ml a obtenu son AMM en 2004, la forme dosée à 40 mg/ml en 2015.

Concernant l'efficacité de l'acétate de glatiramère, les essais cliniques ont montré une diminution de 30 à 40 % de la fréquence des poussées à 2 ans, mais aucun effet sur la progression du handicap.

Une étude comparative Copaxone® 40 mg/ml *versus* Copaxone® 20 mg/ml a montré :

- Plus d'événements indésirables liées à l'injection avec Copaxone® 20mg/ml, présentation qui nécessite une fréquence d'injections plus élevée
- Plus d'effets indésirables avec Copaxone® 40 mg/ml

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les 2 dosages. Le dosage à 20 mg est le seul qui peut être utilisé chez la femme enceinte et dans la population pédiatrique (> 12 ans).

Selon l'avis de la commission de la transparence de la HAS, le SMR de la Copaxone® est important. L'ASMR est de niveau III (modérée) compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap.

- **Caractéristiques**

Tableau 13 : Caractéristiques de Copaxone® selon le RCP

<b>DCI</b>	Acétate de glatiramère
<b>Indications</b>	Réduction de la fréquence des poussées chez les patients atteints de SEP-RR Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et à haut risque de développer une SEP (seulement pour le dosage à 20 mg)
<b>Mode d'administration</b>	Injection SC
<b>Posologie</b>	1 fois par jour pour la forme dosée à 20 mg 3 fois par semaine pour la forme dosée à 40 mg
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Grossesse (pour la forme dosée à 40 mg)
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C

- **Effets indésirables**

Concernant les effets indésirables de ce médicament, on peut observer des réactions post-injection immédiates à type de vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, tachycardie et palpitations. Ce syndrome post-injection est transitoire et rapidement régressif.

Pour diminuer le risque de nécrose au site d'injection, rare mais grave, le site d'injection doit être changé à chaque administration.

D'autres effets indésirables très fréquents (incidence > 2 %) peuvent survenir :

- Infection, grippe
- Anxiété, dépression
- Céphalées
- Éruptions cutanées
- Nausées
- Arthralgie, dorsalgie
- Dyspnée
- Vasodilatation

- **Surveillance particulière**

L'avantage de ce traitement est qu'il ne nécessite pas de surveillance biologique ou clinique particulière.

### I.3.2.3.3. Diméthyl-fumarate (Tecfidera®) (65)

- **Généralités**

Le diméthyl-fumarate est une molécule qui a des propriétés immuno-modulatrices grâce à son action sur la voie Nrf2. La stimulation de cette voie métabolique induit une immuno-modulation, et pourrait stimuler les défenses contre les mécanismes oxydatifs et contribuer à la neuroprotection, comme cela a été observé sur les modèles animaux.

Le Tecfidera® a obtenu son AMM en 2014. C'est le seul immunomodulateur administré par voie orale.

Les essais cliniques ont montré une diminution de 53 % du taux annualisé de poussées sous Tecfidera® (*versus* placebo) ainsi qu'une diminution de 85 % du nombre de nouvelles lésions en T2 à l'IRM. Dans une comparaison à l'acétate de glatiramère réalisée *a posteriori*, il n'a été observé aucune différence d'efficacité entre les 2 molécules, que ce soit sur le taux annualisé de poussées ou sur le risque de progression du handicap (66).

Selon la HAS, le SMR du Tecfidera® est important dans le traitement des patients atteints de SEP RR. L'ASMR est de niveau V (absence). En effet, les résultats de la méta-analyse en réseau montrant par comparaison indirecte une diminution du taux annualisé de poussées (TAP) avec Tecfidera® comparativement aux IFN  $\beta$ , à l'acétate de glatiramère et au tériflunomide ne sont pas considérés comme suffisants pour conclure à l'efficacité supérieure de Tecfidera® par rapport à ces traitements.

- **Caractéristiques**

Tableau 14 : Caractéristiques de Tecfidera® selon le RCP

<b>DCI</b>	Diméthyl-fumarate
<b>Indications</b>	SEP RR
<b>Mode d'administration</b>	Voie orale (gélules gastro-résistantes)
<b>Posologie</b>	1 gélule de 240 mg deux fois par jour
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients
<b>Modalités de conservation</b>	A une température inférieure à 30 °C

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SEP.

La posologie initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour. Une réduction temporaire de la dose à 120 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des effets indésirables gastro-intestinaux. Il convient de revenir à la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

Tecfidera® doit être pris au moment des repas, afin d'améliorer la tolérance digestive.

- **Effets indésirables et surveillance particulière**

Une surveillance de la fonction rénale doit se faire :

- Avant l'instauration du traitement
- A 3 mois, à 6 mois, puis tous les 6 à 12 mois au cours du traitement
- En présence de signes cliniques

Le traitement par Tecfidera® peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, c'est pourquoi il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (ASAT,ALAT) :

- Avant l'instauration du traitement
- Si le tableau clinique le justifie

En raison du risque de lymphopénie sévère et prolongée, une surveillance hématologique doit être mise en place lors du traitement par Tecfidera®, avec une NFS complète incluant les lymphocytes réalisée :

- Avant l'instauration du traitement
- Puis tous les 3 mois au cours du traitement

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par Tecfidera® (cf. la partie sur le natalizumab, page 86).

Les bouffées congestives, ou bouffées « de chaleur », sont un effet indésirable fréquent du Tecfidera®, puisqu'elles ont concerné 34% des patients lors des essais cliniques. Cet effet indésirable, s'il est de sévérité légère à modérée, ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement.

### I.3.2.4. Les immuno-suppresseurs

Les immuno-suppresseurs sont utilisés en 2<sup>ème</sup> intention chez les patients atteints de SEP RR, après échec d'un traitement immuno-modulateur, en raison des nombreux effets indésirables et de la surveillance accrue que leur utilisation implique. Seul le tériflunomide (Aubagio®) peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention dans les SEP RR. Ils peuvent être proposés d'emblée dans les formes de SEP RR très agressives, dans les SEP SP ou les SEP PP.

#### I.3.2.4.1. Tériflunomide (Aubagio®) (67)

- **Généralités**

Le tériflunomide, sous le nom de spécialité Aubagio®, a obtenu son AMM le 26 août 2013.

Cet immuno-suppresseur sélectif agit en inhibant de manière sélective et réversible une enzyme mitochondriale, la dihydro-orotate déshydrogénase, nécessaire à la synthèse *de novo* de pyrimidine. Cela entraîne une diminution de la prolifération des cellules ayant besoin de synthétiser de la pyrimidine, dont les LB et les LT activés.

Les études *versus* placebo ont montré une diminution de 30 à 35 % du taux annualisé de poussées sous Aubagio®, et une diminution de 80 % du nombre de nouvelles lésions T2 à l'IRM.

Selon l'avis de la commission de la transparence de la HAS, Aubagio® est une alternative aux traitements de fond de 1<sup>ère</sup> intention de la SEP-RR, les IFN  $\beta$ , la Copaxone® et le Tecfidera®. Son SMR est important, et son ASMR de niveau V (absence) en l'absence d'étude comparative concluante *versus* un traitement actif. Son schéma d'administration en une prise unique par voie orale représente néanmoins un progrès et une nette amélioration de la qualité de vie des patients.

- **Caractéristiques**

Tableau 15 : Caractéristiques d'Aubagio® selon le RCP

<b>DCI</b>	Tériflunomide
<b>Indications</b>	SEP RR
<b>Mode d'administration</b>	Voie orale (comprimés)
<b>Posologie</b>	Un comprimé de 14 mg une fois par jour
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère (patients dialysés) Immunodéficience Infection active sévère non résolue Grossesse et allaitement
<b>Modalités de conservation</b>	Pas de précautions particulières

La prise du comprimé d'Aubagio® se fait une fois par jour, avec un peu d'eau, avec ou sans aliments.

- **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables du tériflunomide sont :

- Alopécie
- Atteinte hépatique
- Augmentation de la pression artérielle
- Augmentation du risque infectieux
- Nausées, diarrhées

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ont été rapportés. L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires, à type de toux persistante ou de dyspnée, doit alerter.

- **Surveillance particulière**

Une surveillance particulière est requise si un traitement par Aubagio® est envisagé :

- Avant l'initiation du traitement : pression artérielle, bilan hépatique, formule sanguine complète incluant formule leucocytaire et numération plaquettaire
- Pendant le traitement : contrôle périodique de la pression artérielle, bilan hépatique toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois puis tous les 3 mois, formule sanguine complète si signes cliniques et symptômes d'infections.

Suite à l'arrêt du traitement, une période de 8 mois à 2 ans est nécessaire pour éliminer la molécule de l'organisme. Une procédure d'élimination accélérée peut être mise en place. Sinon, une surveillance étroite du patient est recommandée pendant cette période.



### I.3.2.4.2. Natalizumab (Tysabri®) (68)

- **Généralités**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti-intégrine  $\alpha 4\beta 1$  indiqué dans le traitement de fond des SEP RR très actives. Cette molécule active se fixe sur les cellules immunitaires pour éviter leur passage à travers l'endothélium : moins de lymphocytes pénètrent ainsi dans les tissus inflammatoires, notamment dans le SNC. Dans la SEP cela permet de diminuer la destruction de la gaine de myéline, mais l'effet immuno-suppresseur du Tysabri® est à l'origine des effets indésirables, notamment infectieux.

Le natalizumab a été commercialisé pour la première fois aux États-Unis en 2004, sous le nom de spécialité Antegren®. En 2005, deux cas mortels de leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés, conduisant à son retrait de la commercialisation. Une réévaluation du produit par la food and drug administration (FDA) en 2006 conduit à sa ré-homologation et à sa commercialisation aux USA et en Europe sous le nom de spécialité Tysabri®, avec une mise en garde spéciale dans son RCP sur le risque de LEMP.

Selon l'avis de la commission de la transparence de la HAS, le SMR du Tysabri® est important, compte-tenu du peu d'alternatives thérapeutiques disponibles. Son ASMR est de niveau III (modéré), en raison des données de tolérance et de l'insuffisance des données sur l'incapacité des patients traités.

- **Caractéristiques**

Tableau 16 : Caractéristiques de Tysabri® selon le RCP

<b>DCI</b>	Natalizumab
<b>Indications</b>	En monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de SEP RR
<b>Mode d'administration</b>	Perfusion IV
<b>Posologie</b>	300 mg toutes les 4 semaines
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients LEMP Patients immunodéprimés Cancers en évolution
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C

Les patients doivent être sensibilisés à l'importance de ne pas interrompre le traitement, notamment lors des 1<sup>ers</sup> mois. En effet, l'arrêt prématuré du traitement expose au risque de développer des anticorps anti-natalizumab, conduisant à une aggravation de la maladie. La détection l'Ac anti-natalizumab lors d'une sérologie entraîne l'arrêt du traitement.

Le patient se voit remettre une carte d'alerte (Annexe 1) ainsi qu'un formulaire explicatif (Annexe 2) avant de débuter le traitement par Tysabri®, afin de le sensibiliser sur les potentiels effets indésirables et les risques liés au traitement.

- **Effets indésirables**

De nombreux effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par natalizumab :

- Des réactions d'hypersensibilité

Elles surviennent pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion, surtout lors des 1<sup>ères</sup> perfusions. Les patients doivent donc être surveillés pendant la perfusion et dans l'heure qui suit la fin de la perfusion. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, le traitement par Tysabri® doit être définitivement arrêté.

- Des troubles hépatiques

Tous les patients sont avertis des risques de survenue de troubles hépatiques, et de la nécessité de contacter leur médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatiques tels qu'une jaunisse ou des vomissements. Si ces troubles sont significatifs, un arrêt du traitement doit être envisagé. De plus, les patients ayant des antécédents de troubles hépatiques doivent être surveillés plus étroitement.

- Des LEMP

La LEMP est une maladie infectieuse subaiguë et évolutive, touchant le SNC, causée par le virus John Cunningham (JC), qui peut avoir une issue fatale ou causer un handicap sévère. C'est une complication très sévère, probablement liée à l'immunodépression profonde et prolongée du SNC.

La réplication du virus JC dans le cerveau provoque une infection lytique des oligodendrocytes aboutissant à la destruction massive de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent alors dans la substance blanche sous-corticale, puis grossissent et peuvent fusionner, pour donner des images caractéristiques à l'IRM. Aux 1<sup>ers</sup> signes ou symptômes évocateurs d'une LEMP, le traitement doit être immédiatement arrêté. L'incidence de la LEMP chez les patients sous natalizumab est d'environ 3,5/1000.

Les symptômes caractéristiques de la LEMP sont divers, et peuvent être confondus avec ceux d'une poussée de SEP. Néanmoins, des caractéristiques permettent de les différencier (Figure 27) :

	Caractéristiques évoquant :	
	la SEP	la LEMP
<b>Début</b>	<b>Phase aiguë</b>	<b>Phase subaiguë</b>
<b>Évolution</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durant quelques heures à quelques jours</li> <li>• Se stabilise habituellement</li> <li>• Disparaît spontanément, même sans traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant plusieurs semaines</li> <li>• Progressive</li> </ul>
<b>Présentation clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopie</li> <li>• Paresthésie</li> <li>• Paraparésie</li> <li>• Névrite optique</li> <li>• Myélopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aphasie</li> <li>• Modifications du comportement, modifications cognitives et neuropsychologiques</li> <li>• Atteintes des voies visuelles rétro-chiasmatiques</li> <li>• Hémiparésie</li> <li>• Crises d'épilepsie</li> <li>• Ataxie (pour NCG)</li> </ul>

Figure 27 : Caractéristiques cliniques de la SEP et de la LEMP

Source : [https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/RMA/T/Tysabri/tysabri\\_hcp\\_fr.pdf](https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/RMA/T/Tysabri/tysabri_hcp_fr.pdf)

Les facteurs de risque suivants sont associés à un risque accru de LEMP :

- La présence d'anticorps contre le virus JC

Une recherche des anticorps anti-JCV avec un test en 2 étapes (STRATIFY JCV) chez plus de 6000 patients atteints de SEP, a montré une prévalence des anticorps anti-virus JC de l'ordre de 55% (69). La recherche du statut sérologique des patients est recommandée avant d'initier un traitement par Tysabri®.

Si la sérologie des anticorps anti-JCV est négative, le risque de LEMP est nul. En revanche, si la sérologie est positive, le risque est supérieur à 4/1 000.

- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans

Après 2 ans de traitement, tous les patients doivent de nouveau être informés sur le risque de développer une LEMP sous Tysabri®.

- La prise d'un traitement immunosuppresseur avant un traitement par Tysabri®

Avant d'instaurer le traitement par natalizumab, le médecin doit avoir en sa possession une IRM cérébrale récente (< 3 mois) qui sera l'IRM de référence du patient. Le diagnostic de LEMP est confirmé en réalisant une IRM avec un produit de contraste, qui sera comparée à l'IRM de référence, ainsi qu'un dosage de l'ADN du virus JC dans le LCR.

L'arbre décisionnel ci-dessous (Figure 28) indique la conduite à tenir pour surveiller les patients traités par Tysabri®, selon leur profil et leur risque individuel de déclarer une LEMP.

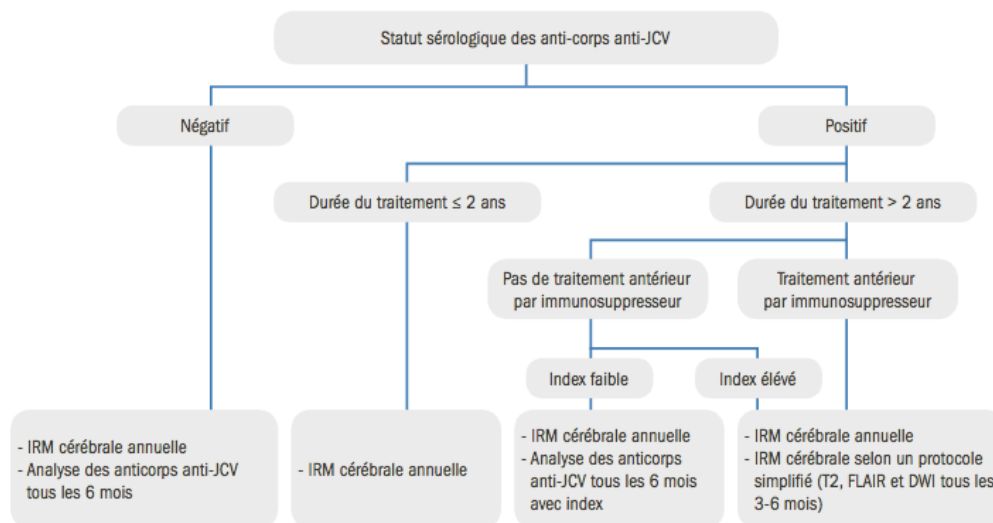


Figure 28 : Recommandations pour la surveillance des patients sous Tysabri

Source : [https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/RMA/T/Tysabri/tysabri\\_hcp\\_fr.pdf](https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/RMA/T/Tysabri/tysabri_hcp_fr.pdf)

- Surveillance gynécologique

Récemment, 4 cas de dysplasies utérines à papillomavirus ont été recensés chez des femmes âgées de 20 à 40 ans, traitées par natalizumab (70). Ces données sont un exemple de la non-spécificité tissulaire des anticorps monoclonaux, et un argument pour effectuer une surveillance gynécologique régulière chez les femmes sous natalizumab.

### I.3.2.4.3. Alemtuzumab (Lemtrada®) (71)

- **Généralités**

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-CD52, antigène fortement exprimé à la surface de la plupart des LT et des LB. Le mode d'action de cette molécule est d'épuiser les LB et LT circulants, responsables des lésions cellulaires observées dans la SEP, sans impacter les autres cellules du système immunitaire.

L'alemtuzumab a précédemment été commercialisé sous le nom de spécialité Campath® dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B. Sous le nom commercial de Lemtrada®, il a obtenu une AMM en France en 2013 dans le traitement de la SEP.

Les études cliniques ont montré une réduction de 55 % du taux annualisé de poussée par rapport à l'IFNβ-1a (72).

Selon d'avis de la commission de la transparence de la HAS, le SMR du Lemtrada® est modéré, chez les patients souffrant de formes sévères de SEP-RR. Il est insuffisant pour les autres formes de SEP. Son ASMR est de niveau V (absence), en l'absence de données concluantes *versus* un traitement actif dans les formes sévères de SEP RR.

- **Caractéristiques**

Tableau 17 : Caractéristiques de Lemtrada® selon le RCP

<b>DCI</b>	Alemtuzumab
<b>Indications</b>	Formes actives de SEP-RR
<b>Mode d'administration</b>	Perfusion IV
<b>Posologie</b>	12 mg par jour en 2 cycles initiaux espacés de 12 mois <ul style="list-style-type: none"><li>• 1<sup>er</sup> cycle de 5 jours consécutifs</li><li>• 2<sup>ème</sup> cycle de 3 jours consécutifs</li></ul> 2 cycles additionnels de 3 jours consécutifs séparés chacun d'au moins 12 mois pourront être réalisés si nécessaire
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Patients immunodéprimés ou à risque accru d'infections opportunistes Infections actives sévères ou infections chroniques actives (hépatite, tuberculose) Cancers en évolution Insuffisance hépatique sévère
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8°C Le flacon doit être conservé dans son emballage, à l'abri de la lumière

- **Prémédication**

Afin d'éviter les réactions liées à la perfusion (RAP), une prémédication systématique, constituée d'une injection IV d'1 g de méthylprednisolone, sera mise en place juste avant la perfusion de Lemtrada® les 3 premiers jours de chaque cycle. On pourra ajouter éventuellement un antihistaminique et/ou un antipyrétique, si besoin.

Une prophylaxie *per os* contre une infection par le virus de l'herpès (aciclovir 200 mg 2 fois par jour ou équivalent) sera également mise en place systématiquement, au cours de chaque cycle et pendant au moins un mois après la fin du traitement.

- **Effets indésirables**

- RAP

Les réactions liées à la perfusion (RAP) ont été définies comme tout évènement indésirable survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion de Lemtrada®. La plupart de ces réactions peuvent être dues à la libération de cytokines pendant la perfusion.

Les réactions fréquemment observées correspondaient à des céphalées, des éruptions cutanées, de la fièvre, des nausées, une urticaire, un prurit, une insomnie, des frissons, des bouffées vasomotrices, une fatigue, une dyspnée, une dysgueusie, une gêne thoracique, une éruption généralisée, une tachycardie, une bradycardie, une dyspepsie, des étourdissements et des douleurs. Des réactions graves sont survenues chez 3 % des patients, notamment des cas de fièvre, d'urticaire, de fibrillation auriculaire, de nausées, de gêne thoracique et d'hypotension.

La prémédication systématique permet de limiter le risque de RAP.

- Infections

Des infections sont survenues chez 71 % des patients traités par alemtuzumab, contre 53 % des patients traités par injection SC d'interféron  $\beta$ -1a au cours des études cliniques.

Les infections les plus fréquemment observées ont été : nasopharyngite, infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, herpès buccal, grippe et bronchite.

Une fréquence plus élevée d'infections potentiellement plus graves (virus varicelle-zona (VZV), infections gynécologiques au papillomavirus humain, listérioses, infections fongiques superficielles) a été observée dans la population traitée par alemtuzumab par rapport au groupe traité par IFN  $\beta$ .

- Pathologies auto-immunes

Le principal effet indésirable de ce traitement est la formation d'auto-anticorps, donc une augmentation du risque de développer une pathologie auto-immune (purpura thrombopénique immunologique (PTI), troubles thyroïdiens, néphropathies).

Au cours des essais cliniques, des cas graves de PTI ont été observés, dont un fatal. Certains signes cliniques doivent alerter : tendance aux ecchymoses, pétéchies, saignements cutanéomuqueux spontanés (épistaxis par exemple).

- **Surveillance particulière**

Une surveillance particulière sera mise en place avec :

- NFS et créatininémie avant de débuter le traitement puis tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion,
- Bilan thyroïdien (avec dosage de la TSH) tous les 3 mois, jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion,
- Frottis cervical annuel.

#### I.3.2.4.4. Ocrélizumab (Ocrevus®) (73)

- **Généralités**

En janvier 2018, l'Ocrevus® (ocrélizumab) a été homologué par la commission européenne (74). Ce médicament avait déjà été commercialisé en 2017 aux États-Unis, en Australie et en Suisse. C'est le 1<sup>er</sup> et le seul traitement de fond homologué dans l'union Européenne pour les patients atteints de SEP PP à un stade précoce. Il représente aussi une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de SEP RR. Dans cette indication, les études *versus* Rebif® à haute dose ont montré une diminution importante des marqueurs de l'activité pathologique (lésions cérébrales, poussées) et de la progression de l'invalidité pour le groupe traité par ocrélizumab.

Cet anticorps monoclonal humanisé cible les lymphocytes B-CD20 positifs, qui contribuent à la dégradation de la myéline. Il s'administre en perfusion IV tous les 6 mois, ce qui est bien moins contraignant pour les patients que les autres traitements de la SEP.

Au cours des essais cliniques, il a été montré sous ocrélizumab une diminution du taux annualisé de poussées de 46 % par rapport aux IFN  $\beta$ , ainsi qu'une diminution de 25 % de la progression du handicap.

Selon d'avis de la commission de la transparence de la HAS, le SMR de l'Ocrevus® est modéré, chez les patients atteints de SEP PP à un stade précoce. Son ASMR est de niveau V (inexistant), en raison de l'absence d'amélioration de la qualité de vie des patients et de l'incertitude sur sa tolérance à long terme.

- **Caractéristiques**

Tableau 18 : Caractéristiques d'Ocrevus® selon le RCP

<b>DCI</b>	Ocrélizumab
<b>Indications</b>	Formes actives de SEP-RR SEP-PP à un stade précoce en terme de durée de la maladie et de niveau de handicap
<b>Mode d'administration</b>	Perfusion IV
<b>Posologie</b>	Dose initiale : 600 mg en 2 perfusions de 300 mg à 15 jours d'intervalle Puis une perfusion de 600 mg tous les 6 mois
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Infection active en cours Patients présentant un déficit immunitaire sévère Affections malignes évolutives connues
<b>Modalités de conservation</b>	Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C

- **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables connus sont apparus lors des essais cliniques :

- RAP

Une prémédication est proposée systématiquement pour diminuer le risque de RAP. Ces réactions se traduisent par des signes dermatologiques (rash, prurit, urticaire, etc...), respiratoires (dyspnée, œdème laryngé ou pharyngé), des céphalées, des nausées, mais aussi des hypotensions, c'est pourquoi il est conseillé de stopper les traitements antihypertenseurs 12 heures avant la perfusion et pendant celle-ci. Les RAP sont plus fréquentes lors de la 1<sup>ère</sup> perfusion, mais peuvent survenir à tout moment au cours d'un traitement.

Une surveillance clinique du patient est préconisée au cours de l'heure suivant la perfusion.

Lors de la perfusion, des symptômes pulmonaires sévères, à type de bronchospasme ou d'exacerbation d'un asthme, peuvent survenir. Le cas échéant, un arrêt immédiat de la perfusion et l'administration d'un traitement symptomatique est recommandé.

- Infections des voies respiratoires supérieures
- Cancers

Un nombre élevé de cancers (du sein notamment) a été détecté au cours des essais cliniques chez les patients traités par ocrélizumab par rapport au groupe témoin. Néanmoins, l'incidence était dans les limites attendues pour une population SEP. Le rapport bénéfice/risque devra, pour cet effet indésirable, être évalué individuellement.

- LEMP

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anticorps anti-CD20.

La prudence sera donc de mise si des signes évocateurs de LEMP apparaissent (voir protocole à suivre dans la partie sur le natalizumab).



### I.3.2.4.5. Fingolimod (Gilenya®) (75)

- **Généralités**

Le fingolimod, sous le nom commercial Gilenya®, est le premier traitement de fond oral de la SEP à obtenir une AMM en 2011. C'est un immunosuppresseur sélectif, et un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate. Cette famille de récepteurs est exprimée un peu partout dans l'organisme, et notamment dans le système immunitaire et le SNC. Le métabolite actif du fingolimod agit comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate sur les lymphocytes, provoquant la « séquestration » des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Cela permet de diminuer l'infiltration des lymphocytes pathogènes dans le SNC.

Selon d'avis de la commission de la transparence de la HAS, le SMR du Gilenya® est important dans l'indication de l'AMM. Son ASMR est de niveau IV (mineur), compte-tenu des réserves émises sur sa tolérance, notamment cardiaque.

- **Caractéristiques**

Tableau 19 : Caractéristiques de Gilenya® selon le RCP

<b>DCI</b>	Fingolimod
<b>Indications</b>	En monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de SEP RR (SEP-RR sévère et d'évolution rapide*, ou SEP-RR d'évolution rapide malgré au moins un traitement de fond de la SEP bien conduit)
<b>Mode d'administration</b>	Voie orale
<b>Posologie</b>	1 gélule à 0,5mg 1 fois par jour
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Patients immunodéprimés ou à risque accru d'infections opportunistes Infections actives sévères ou infections chroniques actives (hépatite, tuberculose) Cancers en évolution Insuffisance hépatique sévère Patients ayant présenté un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation) dans les 6 derniers mois Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 2 <sup>nd</sup> ou 3 <sup>ème</sup> degré, en l'absence de port de pacemaker Patients présentant une arythmie cardiaque sévère nécessitant un traitement par anti-arythmiques de classe Ia ou III Patients présentant un intervalle QTc initial > 500 msec
<b>Modalités de conservation</b>	A température ambiante (< 25°C), à l'abri de l'humidité

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

- **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables du fingolimod sont une bradycardie à l'instauration du traitement, une augmentation de la tension artérielle, un risque infectieux augmenté, une modification du bilan hépatique, des troubles visuels (œdèmes maculaires notamment).

Des cas de LEMP (1/13 000) ont été rapportés sous Gilenya®, chez des patients ayant précédemment été exposés ou non au natalizumab. La conduite à tenir pour faire face au risque de LEMP est la même que pour les autres médicaments, à savoir la réalisation d'une IRM de référence avant d'initier le traitement. Une autre IRM sera réalisée en cas de suspicion de LEMP, et comparée à l'IRM de référence.

Il faut également prendre en compte la demi-vie du fingolimod dans la gestion des effets indésirables. En effet, à l'arrêt du traitement, il faut compter 2 mois avant que le médicament ne soit éliminé : une vigilance particulière devra être mise en place durant cette période.

A l'instauration du traitement, une bradycardie est attendue 1 à 2 heures après l'ingestion de la gélule de Gilenya®, elle sera maximale au bout de 4 à 5 heures et diminuera à 6 heures. Le rythme cardiaque des patients baisse en moyenne de 8 pulsations/minute. La bradycardie est souvent asymptomatique mais pourra se manifester chez certains patients par des vertiges ou des palpitations.

- **Surveillance particulière**

La première prise se fera à l'hôpital avec une surveillance qui durera 6 heures, et qui consiste en :

- Un ECG avant la prise et 6 heures après
- Une surveillance du pouls et de la tension artérielle avant la prise, puis toutes les heures pendant 6 heures
- Une surveillance sous scope est également recommandée pendant 6 heures

Ce protocole sera répété si le traitement est arrêté :

- 1 jour ou plus lors des 15 premiers jours de traitement
- Plus de 7 jours lors des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement
- Plus de 15 jours après le 1<sup>er</sup> mois de traitement

L'association du fingolimod avec d'autres médicaments bradycardisants ( $\beta$ -bloquants, anti-arythmiques de classes Ia et III, inhibiteurs calciques, digoxine, pilocarpine) est déconseillée, en raison de la majoration du risque de bradycardie.

Avant de débiter le traitement, on s'assurera aussi que le patient a déjà contracté la varicelle. Si ce n'est pas le cas, il recevra un vaccin et ne pourra commencer le traitement par fingolimod qu'un mois après la dernière injection.

Au cours du traitement par Gilenya®, il est recommandé de pratiquer :

- Une surveillance régulière de la tension artérielle (elle peut augmenter mais se stabilise 2 mois après l'instauration du traitement)
- Un bilan hépatique à 1 mois puis tous les 3 mois
- Une formule sanguine complète pour surveiller le taux de lymphocytes (si  $< 200/\text{mm}^3$ , l'arrêt du traitement est préconisé), notamment en cas d'infection.
- Une surveillance ophtalmologique 3 ou 4 mois après le début du traitement, avec réalisation d'un fond d'œil pour dépister un éventuel œdème maculaire
- Une surveillance dermatologique en raison du risque de développer un carcinome baso-cellulaire. Un rendez-vous chez le dermatologue sera pris avant d'instaurer le traitement, puis une fois par an pendant la durée du traitement.

#### I.3.2.4.6. Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®) (76)

- **Généralités**

La mitoxantrone est une molécule cytotoxique de la famille des anthracyclines qui inhibe la topo-isomérase de type II (72).

Elle est indiquée dans le traitement de plusieurs cancers (cancer du sein métastatique, lymphome non hodgkinien ou encore leucémie myéloïde aigue (LMA) chez l'adulte), mais aussi dans le traitement des patients atteints de SEP récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

Selon d'avis de la commission de la transparence de la HAS, le SMR d'Elsep® est important, dans les formes agressives de SEP-RR ou de SEP-SP. Son ASMR est de niveau III (modéré).

- **Caractéristiques**

Tableau 20 : Caractéristiques d'Elsep® selon le RCP

<b>DCI</b>	Mitoxantrone
<b>Indications</b>	Formes agressives de SEP RR Traitement de 2 <sup>nd</sup> e intention des SEP secondairement progressives
<b>Mode d'administration</b>	Perfusion IV
<b>Posologie</b>	12mg/m <sup>2</sup> tous les mois, sans dépasser 20mg par perfusion
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Cardiopathies Myélodysplasie Anomalies de la NFS Antécédents d'hémopathie maligne Insuffisance hépatique En association avec le vaccin contre la fièvre jaune Grossesse et allaitement
<b>Modalités de conservation</b>	A température ambiante

La mitoxantrone doit être administrée sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimio-thérapeutiques cytotoxiques.

Ce traitement ne doit être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque, en tenant notamment compte des risques hématologiques et cardiaques. Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients qui ont déjà été traités par mitoxantrone.

La dose recommandée de mitoxantrone est généralement de 12 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée en perfusion IV mensuelle de courte durée (environ 5 à 15 minutes).

La dose cumulée maximale pendant toute la vie du patient ne doit pas dépasser 72 mg/m<sup>2</sup> ou 120 mg. On ne peut réaliser que 6 injections, le traitement par Elsep® ne peut donc durer que 6 mois maximum. Il est conseillé de réévaluer le rapport bénéfice/risque au bout de 3 injections, car certains patients ne répondent pas à la mitoxantrone.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables fréquents de la mitoxantrone sont une cardiotoxicité, une toxicité hématologique (leucopénie, thrombocytopénie), des LMA secondaires d'évolution très rapide, des nausées, vomissements, des aménorrhées définitives (plus fréquentes chez les femmes de plus de 35 ans), des alopecies.

- **Surveillance particulière**

- Surveillance cardiaque

En raison du risque de toxicité myocardique de la mitoxantrone, une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échographie ou scanner est recommandée :

- Avant l'instauration du traitement par mitoxantrone
- Avant chaque injection de mitoxantrone au cours du traitement
- Tous les ans jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement

La mitoxantrone ne doit pas être administrée aux patients qui présentent une fonction cardiaque altérée se traduisant par une diminution cliniquement significative de la FEVG (FEVG < 50%).

- Surveillance hématologique

Le traitement par mitoxantrone doit s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente des paramètres hématologiques ainsi qu'une observation fréquente du patient.

Une NFS complète incluant les plaquettes doit être obtenue avant la première administration de mitoxantrone, 10 jours après l'administration et avant chaque perfusion ultérieure, de même qu'en cas de signes et de symptômes d'apparition d'une infection. Les patients doivent être informés des risques, des symptômes et des signes d'une leucémie aiguë et de la nécessité de consulter un médecin si l'un de ces symptômes apparaît, même lorsque la période de 5 ans après l'arrêt du traitement se sera écoulée.

#### **I.3.2.4.7. Immunosuppresseurs utilisés hors AMM**

D'autres immuno-suppresseurs sont utilisés hors AMM, si toutes les stratégies thérapeutiques possibles sont épuisées.

- **Rituximab (Mabthera®)**

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 provoquant une déplétion des LB, indiqué principalement dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes non hodgkiniens et des polyarthrites rhumatoïdes. Il peut être utilisé hors AMM dans les formes progressives de SEP (SEP-SP et SEP-PP), avec une bonne efficacité, comparable à celle de l'ocrelizumab (77).

Concernant la posologie, 2 perfusions d' 1g de rituximab sont réalisées à 15 jours d'intervalle. Ce schéma pourra être répété tous les 6 mois.

Ce traitement présente une bonne tolérance ainsi qu'une simplicité d'utilisation, et le taux de réponse des patients est de 40 à 50 %.

- **Cyclophosphamide (Endoxan®)**

Cet anti-cancéreux peut être utilisé dans les formes agressives de SEP-RR et dans les SEP-PP en cures mensuelles ou trimestrielles. Le protocole sera adapté en fonction de la tolérance clinique et hématologique, et de l'efficacité.

Un bilan pré-thérapeutique sera effectué avec : NFS, ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, bilan hépatique, urée, créatinine, uricémie, cytologie urinaire quantitative, bandelette urinaire,  $\beta$ -HCG pour les femmes en âge de procréer.

L'Endoxan® est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement, ainsi qu'en cas de lymphopénie  $< 1000/\text{mm}^3$  ou de neutropénie  $< 1500/\text{mm}^3$ .

- **Azathioprine (Imurel®)**

Cet immunosuppresseur peut être utilisé dans les formes de SEP-RR les plus agressives, les SEP-SP et PP. Son mécanisme d'action précis dans la SEP n'est pas encore élucidé.

Parmi les principaux effets indésirables de ce traitement, on peut citer : risque accru d'infections, leucopénie, thrombopénie, myélosuppression, nausées.

L'Imurel® est contre-indiqué en cas d'allaitement et d'hypersensibilité au PA.

- **Mycophénolate mofétil (Cellcept®)**

Cet autre immunosuppresseur présente les mêmes indications que le précédent (SEP-SP, SEP-PP, formes agressives de SEP-RR). Il peut être utilisé dans la SEP à la posologie suivante : 2 comprimés de 500 mg matin et soir (soit une dose totale de 2 g par jour).

Le Cellcept® est contre-indiqué en cas de grossesse, d'allaitement, et d'hypersensibilité au PA.

- **Méthotrexate (Novatrex®)**

Il est utilisé dans les formes de SEP-PP, à la posologie de 7,5 à 15 mg par semaine. Son efficacité est modérée.

### **I.3.2.5. Médicaments sous surveillance renforcée**

Depuis avril 2013, une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée est publiée mensuellement par l'EMA. Tous les médicaments commercialisés en Europe font l'objet d'une surveillance par les services de pharmacovigilance. Leur inscription sur cette liste signifie que leur surveillance est plus étroite que celle des autres médicaments, en raison de leur mise sur le marché récente, d'un recul d'expérience insuffisant, ou d'un manque de données sur leur utilisation au long cours.

Il ne s'agit pas de médicaments plus dangereux ou présentant des problèmes de sécurité particuliers, ce sont simplement des médicaments pour lesquels il serait souhaitable de collecter des données supplémentaires. Les professionnels de santé et les patients sont incités à déclarer tout effet indésirable susceptible d'être lié à un médicament de cette liste, afin que toutes les nouvelles données puissent être traitées au plus vite.

Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par la présence d'un triangle noir inversé (appelé aussi « black symbol ») dans la notice d'information des patients et dans le RCP, accompagné d'une phrase explicative :

 "Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée"

Les molécules utilisées dans les traitements de la SEP figurant en novembre 2018 sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée sont : le fingolimod (Gilenya®), le natalizumab (Tysabri®), le peg-interféron- $\beta$ -1a (Plegridy®) et l'ocrelizumab (Ocrevus®) (78).

### I.3.2.6. Médicaments en cours de commercialisation

#### I.3.2.6.1. Biotine (Qizenday®)

- **Généralités**

Le Qizenday® n'a pas encore obtenu d'AMM, il bénéficie en 2018 d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Les 1<sup>ères</sup> données d'utilisation ont montré une amélioration des symptômes pour 13 % des patients, et une stabilisation des symptômes pour 25 % d'entre eux. Néanmoins, on ne sait pas si la biotine agit comme un traitement de fond ou comme un traitement symptomatique.

- **Caractéristiques**

Tableau 21 : Caractéristiques du Qizenday®

<b>DCI</b>	Biotine (vitamine B8 ou H)
<b>Indications</b>	SEP-PP et SEP-SP sans poussée depuis au moins 1 an
<b>Mode d'administration</b>	Voie orale (gélules)
<b>Posologie</b>	1 gélule de 100 mg 3 fois par jour, de préférence au moment des repas
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Grossesse et allaitement
<b>Modalités de conservation</b>	A une température inférieure à 30 °C

La biotine est contre-indiquée avec la grossesse en raison des études sur l'animal, notamment chez la lapine gestante, qui ont mis en évidence des malformations fœtales. Un test de grossesse sera donc demandé avant toute initiation de traitement chez la femme en âge de procréer. Une contraception efficace sera utilisée pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 8 semaines après son arrêt.

Des effets indésirables, peu fréquents, ont été observés lors des essais cliniques avec Qizenday® : myopathie, hypoglycémie, affections de la peau et/ou des muqueuses à type de bulles, d'eczéma, de rash cutanéomuqueux.



### I.3.2.6.2. Cladribine (Mavenclad®) (79)

- **Généralités**

Le Mavenclad® a obtenu son AMM européenne en 2017. En 2018, il est commercialisé en France, et non remboursable : la demande de remboursement déposée est à l'étude.

- **Caractéristiques**

Tableau 22 : Caractéristiques du Mavenclad® selon le RCP

<b>DCI</b>	Cladribine
<b>Indications</b>	Formes très actives de SEP-RR
<b>Mode d'administration</b>	Voie orale (comprimés)
<b>Posologie</b>	Dose cumulée de 3,5 mg/kg sur 2 ans, selon le protocole décrit ci-dessous
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité au PA ou aux excipients Infection par le VIH Infection chronique active (hépatite, tuberculose) Patients immunodéprimés Affection maligne évolutive Insuffisance rénale modérée ou sévère Grossesse et allaitement
<b>Modalités de conservation</b>	A une température inférieure à 30 °C

Le protocole posologique du Mavenclad® est complexe, et dépend du poids corporel de chaque patient. Chaque cycle annuel de traitement, à la posologie de 1,75 mg/kg/an, est composé de 2 semaines de traitement (1 semaine au début du 1<sup>er</sup> mois et 1 semaine au début du 2<sup>ème</sup> mois de la même année).

Le patient prendra au cours de chaque semaine son traitement pendant 4 ou 5 jours, durant lesquels il recevra 1 ou 2 comprimés (10 ou 20 mg) en une prise unique. La posologie exacte est déterminée selon son poids corporel.

Tableau 23 : Dose de Mavenclad® par semaine de traitement en fonction du poids

Tranche de poids kg	Dose en mg (nombre de comprimés de 10 mg) par semaine de traitement	
	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
40 à < 50	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 et plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Tableau 24 : Répartition des prises de Mavenclad® sur les jours de la semaine

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

La durée totale du traitement est donc de 2 ans. La prise du traitement au cours des années 3 et 4 n'est pas nécessaire. La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée.

### **I.3.2.6.3. Daclizumab (Zinbryta®)**

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre la protéine CD25, sous-unité du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2), qui se trouve à la surface des LT.

Indiqué dans la SEP-RR et la SEP-SP, il s'injecte par voie SC, 1 fois par mois.

Le daclizumab (Zinbryta®) a été retiré du marché à l'échelle mondiale en mars 2018, en raison de préoccupations liées aux effets indésirables observés. 12 cas d'inflammation cérébrale, à type d'encéphalite et méningo-encéphalite, ont été rapportés chez des patients traités par Zinbryta®.

Au final, de nombreux traitements sont apparus ces dernières années, et constituent un progrès considérable dans la prise en charge thérapeutique de la SEP. Néanmoins, la grande diversité des molécules peut accroître la complexité de la prise en charge individuelle des patients.

De plus, un projet de grossesse peut venir chambouler la stratégie thérapeutique en place, car les traitements ne sont pas toujours compatibles avec la grossesse.

### I.3.3. Évaluer le risque médicamenteux chez la femme enceinte et l'enfant à naître

L'évaluation du risque fœtal des médicaments repose sur des données expérimentales (pré-cliniques) et cliniques. Ces données concernent plus souvent la tératogénèse que les effets fonctionnels néonataux et les potentiels retentissements à long terme sur l'enfant exposé *in utero*.

Lorsque des données cliniques existent, elles prévalent sur les données expérimentales.

#### I.3.3.1. Données expérimentales

Les données pré-cliniques sont toujours disponibles, car l'étude de la tératogénèse sur 2 espèces animales (un rongeur et un non rongeur) est obligatoire pour obtenir une AMM. Elles ont un grand intérêt, notamment lorsqu'on ne dispose pas de données chez l'Homme. L'absence d'effet tératogène chez l'Animal est rassurante, mais pas totalement extrapolable à l'Homme (80).

Les études expérimentales sont réalisées sur un cycle de vie entier (de la conception de la 1<sup>ère</sup> génération à la conception de la 2<sup>ème</sup> génération) afin d'observer les effets immédiats et les effets latents du médicament. Les espèces animales les plus utilisées sont le Rat et le Lapin : facilement manipulables, elles ont également une durée de gestation courte, et la durée entre la fécondation et l'implantation est la même pour ces espèces que chez l'Homme (6 jours). Les tableaux ci-dessous résument les phases de gestation et les périodes critiques de l'embryogénèse chez le Rat, le Lapin et l'Homme (81).

Tableau 25 : Physiologie de la gestation chez le Rat, le Lapin et l'Homme (82)

Phases de la gestation (en jours de gestation)	Espèce		
	Rat	Lapin	Homme
Phase embryonnaire	9 – 17	7 – 20	13 – 56
Phase fœtale	18 – 21	21 – 30	57 - 260

Tableau 26 : Principales phases de l'organogénèse chez le Rat, le Lapin et l'Homme

Formation des organes (en jours de gestation)	Rat	Lapin	Homme
Système nerveux	9 – 11,5	8 – 11	14 – 36
Cœur	9 – 14	8 – 14,5	18 – 38
Yeux	9 – 12,5	8 – 12,5	24 – 54
Membres	10,5 – 14	9,5 – 14,5	25 – 49
Organes génitaux	15 - 17	15,5 - 18	50 - 80

Les informations majeures concernant les expérimentations animales sont résumées aux rubriques « 5.3. Données de sécurité pré-clinique » et éventuellement « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP.

Généralement, un effet tératogène est commun à une classe pharmacologique. La prudence est de mise envers tous les médicaments structurellement proches d'une classe à risque. A l'inverse, une classe médicamenteuse réputée non tératogène peut un jour s'enrichir d'un médicament tératogène.

### **I.3.3.2. Données cliniques**

Les données cliniques sont inexistantes au moment de la commercialisation car les femmes en âge de procréer sont exclues des essais cliniques . Un petit nombre de grossesses peut parfois survenir au moment des essais cliniques, mais ces données sont très limitées.

Les données cliniques vont s'enrichir progressivement, avec l'exposition plus ou moins volontaire de femmes enceintes au nouveau médicament.

Les cas isolés de nouveau-nés porteurs de malformations graves permettent d'alerter, notamment si cela concorde avec les données des expérimentations animales ; et incitent à une surveillance accrue du médicament, à condition que la période d'exposition au médicament soit chronologiquement compatible avec le type d'anomalie observée.

Les études pharmaco-épidémiologiques, prospectives ou rétrospectives, permettent de confirmer ou d'infirmer ces alertes (80) :

- **Les études cas/témoins**

Elles comparent l'exposition médicamenteuse de nouveau-nés porteurs d'une malformation à celle de témoins sains, de manière rétrospective. Assez faciles à réaliser, elles ont une limite : les données recueillies *a posteriori* concernant les expositions médicamenteuses chez la mère pendant la grossesse peuvent être incomplètes.

- **Les registres de malformations**

Ils recueillent systématiquement tous les signalements de malformations : c'est une surveillance des fréquences temporelles et géographiques des syndromes malformatifs. Ils ne permettent pas de détecter une malformation, mais servent à obtenir un taux de base de malformations dans la population générale, qui peut servir de comparateur pour les registres d'exposition de grossesse.

- **Les registres d'exposition de grossesse**

La participation à ces registres se fait sur base volontaire, mais elle est importante en terme de pharmacovigilance : elle permet d'évaluer les effets de l'exposition à un médicament chez la femme enceinte.

- **Les études de cohorte**

Elles comparent l'évolution des grossesses de femmes exposées à un médicament à celles de femmes non exposées. Elles sont plus rares car plus longues et plus coûteuses à réaliser.

### I.3.3.3. Les recommandations

- **Recommandations du CRAT**

Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) est un service d'information français qui renseigne sur les risques tératogènes ou fœtotoxiques de divers agents (médicaments, vaccins, radiations, toxiques) au cours de la grossesse.

Il étudie les données disponibles dans la littérature concernant les risques encourus par la mère, le fœtus et le nouveau-né au cours de l'allaitement.

Il rédige des recommandations basées sur ces données à destination des professionnels de santé.

- **Recommandations de l'EMA**

Ces recommandations sont retrouvées à la section 4.6 du RCP, « Fertilité, grossesse et allaitement ».

L'EMA émet un avis plus détaillé, qui intègre les données récentes disponibles dans la littérature, et donne des recommandations sur l'utilisation du médicament au cours de la grossesse et la conduite à tenir en cas d'exposition. L'EMA mentionne également le rapport bénéfice/risque du traitement et les alternatives thérapeutiques disponibles. Très peu de traitements sont contre-indiqués formellement au cours de la grossesse, les recommandations européennes se basent plutôt sur un principe d'innocuité.

- **Recommandations de la FDA**

- **Classification pour la grossesse**

La FDA avait créé des catégories de risque concernant les traitements utilisés au cours de la grossesse. Elle attribuait de manière très concise une catégorie à chaque molécule, avec un niveau de preuve de risque croissant de A à X (Tableau 27).

Tableau 27 : Ancienne classification de la FDA

<b>A</b>	Les études contrôlées chez l'Homme n'ont pas démontré de risques pour le fœtus au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse.
<b>B</b>	Les études chez l'Animal n'ont pas montré de risques pour le fœtus. Il n'y a pas d'études contrôlées chez l'Homme.
<b>C</b>	Les études chez l'Animal ont retrouvé un risque pour le fœtus. Il n'y a pas d'études contrôlées chez l'Homme. Un potentiel bénéfice du traitement pour la femme peut faire discuter l'utilisation du traitement.
<b>D</b>	Les données chez l'Homme montrent un risque pour le fœtus. Néanmoins, un potentiel bénéfice du traitement pour la femme peut faire discuter l'utilisation du traitement.
<b>X</b>	Il y a des données montrant un risque fœtal chez l'Homme. Le risque d'utiliser le traitement est supérieur aux bénéfices potentiels pour la mère.

La FDA est en train de modifier la règle en matière d'étiquetage de grossesse pour les médicaments afin d'exiger un étiquetage comprenant un résumé du risque, une discussion des données à l'appui de ce résumé et des informations pertinentes pour aider les prestataires de soins de santé à prendre des décisions et conseiller les femmes sur l'utilisation de médicaments pendant la grossesse. Les catégories de grossesse A, B, C, D et X sont en cours d'élimination.

Néanmoins, les anciennes catégories de la FDA sont encore fréquemment utilisées et figurent sur les « full prescribing informations » (RCP américains) à la rubrique « 8.1. Pregnancy ».

Elles seront donc utilisées dans les recommandations développées ci-après sur la sécurité d'utilisation des médicaments de la SEP au cours de la grossesse.

- **Allaitement**

Les recommandations de la FDA concernant l'allaitement sont présentes à la rubrique « 8.2. Lactation » des « full prescribing informations ».

### **I.3.4. Impact des traitements de la SEP sur la grossesse et l'allaitement**

#### **I.3.4.1. Traitements de la crise : les corticostéroïdes**

Le traitement d'une poussée est le même pendant la grossesse qu'en dehors de celle-ci, et repose sur l'injection IV de corticoïdes à fortes doses.

Pour les poussées peu invalidantes, il peut être intéressant d'envisager une abstention thérapeutique, puisque les corticoïdes raccourcissent la période de récupération mais n'améliorent pas la récupération en elle-même.

- **Femme en âge de procréer**

Une altération de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes dans les études menées chez le Rat.

La demi-vie de la méthylprednisolone est de 1,8 à 5,2 heures. Il faut donc compter entre 12,6 et 36,4 heures pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Les effets mutagènes et clastogènes de la méthylprednisolone n'ont pas été étudiés chez l'Animal. Des données sont disponibles pour des molécules avec des structures similaires et n'ont montré aucun effet mutagène. La prednisolone farnésylée a eu des effets clastogènes sur les cellules fibroblastiques de hamster chinois.

Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces après administration de doses équivalentes à celle chez l'Homme. Dans les études animales sur la reproduction, les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone se sont avérés augmenter l'incidence des malformations (fente palatine, malformations squelettiques), de la létalité embryo-fœtale, et un retard de croissance intra-utérin.

- **Données cliniques**

Les données cliniques chez les femmes enceintes traitées par corticoïdes, quelle que soit voie d'administration, sont rassurantes : les publications sont très nombreuses et le recul est important. On peut considérer à ce jour que la survenue de fentes faciales évoquée avec les corticoïdes n'est pas retenue.

Le passage placentaire de la méthylprednisolone est de l'ordre de 40%.

Des retards de croissance intra utérins et des petits poids de naissance ont été signalés chez des enfants de mère traitée au long cours par des corticoïdes, en particulier par voie générale dans le cadre de pathologies chroniques (lupus, asthme, greffe d'organe ...). Le rôle propre de ces pathologies ne peut être exclu.

Un impact sur la surrénale fœtale et néonatale est en théorie possible avec tous les corticoïdes administrés à la mère par voie générale en fin de grossesse. Cependant, le retentissement sur la surrénale néonatale est peu probable avec un traitement à dose d'entretien (de 4 à 12 mg/j) par méthylprednisolone en cours de grossesse.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique et biologique du nouveau-né, par mesure de précaution.

- **Allaitement**

Il n'y a pas de données chez l'Animal.

Les corticostéroïdes passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la croissance et perturber la production endogène de glucocorticoïdes chez le nourrisson allaité.

Néanmoins, aucun évènement particulier n'est signalé à ce jour chez les enfants allaités de mères sous méthylprednisolone (47).

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier un traitement par méthylprednisolone en prévision d'une grossesse.

La méthylprednisolone peut être poursuivie à posologie efficace, quels que soient le terme de la grossesse, la voie d'administration (y compris en bolus) et la durée du traitement. Si un traitement par méthylprednisolone est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer de principe l'équipe prenant en charge le nouveau-né.

Concernant l'allaitement, la quantité de méthylprednisolone ingérée via le lait maternel est très faible : l'enfant reçoit environ 1 % de la dose maternelle (en mg/kg). Une simple précaution est à observer : compte-tenu de la demi-vie d'élimination de la méthylprednisolone dans le lait, soit environ 2 heures, il est préférable d'attendre 2 demi-vies (4 heures) après une injection IV avant de remettre l'enfant au sein. Si une montée de lait survient dans cet intervalle de 4 heures, il est conseillé de tirer le lait puis de le jeter. Cette technique permet de ne pas interrompre systématiquement l'allaitement maternel à cause d'une poussée.

- **Avis de l'EMA**

Chez l'Animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticostéroïdes lorsqu'ils sont administrés chez les femelles à fortes doses. Cependant, les corticoïdes ne semblent pas provoquer d'anomalies congénitales lorsqu'ils sont administrés chez des femmes enceintes. Étant donné qu'aucune étude de reproduction humaine adéquate n'a été réalisée, ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus.

Les enfants nés de mères ayant reçu des doses substantielles de corticostéroïdes pendant la grossesse doivent être soigneusement observés et évalués pour des signes d'insuffisance surrénale.

Il n'y a aucun effet connu des corticostéroïdes sur le travail et l'accouchement.

Après corticothérapie à long terme pendant la grossesse, des cas de cataractes ont été observés chez les nourrissons.

Les corticostéroïdes passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la croissance et perturber la production endogène de glucocorticoïdes chez le nourrisson allaité. Ce médicament ne devra être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque pour la mère et le nourrisson. En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.



- **Avis de la FDA**

La méthylprednisolone a été classée en catégorie C. Les corticostéroïdes se sont montrés tératogènes lors des études chez l'Animal. Il n'y a pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez l'Homme. Les corticostéroïdes doivent être utilisés au cours de la grossesse que si le bénéfice potentiel dépasse le risque potentiel pour le fœtus. Les nourrissons nés de mère ayant reçu des corticostéroïdes au cours de la grossesse devront être surveillés (signes d'insuffisance surrénalienne notamment).

Les corticostéroïdes administrés par voie systémique peuvent se retrouver dans le lait maternel et interférer avec les corticostéroïdes endogènes, ralentir la croissance, ou causer d'autres effets indésirables. En raison du risque sérieux d'effets indésirables chez le nourrisson, une décision sera prise, soit de poursuivre l'allaitement, soit d'arrêter le traitement, en prenant en compte l'importance du médicament pour la mère.

### I.3.4.2. Traitements de fond : les immuno-modulateurs

#### I.3.4.2.1. Interférons $\beta$

- **Femme en âge de procréer**

Chez l'Animal, des effets anovulatoires ont été observés à très hautes doses. On ne dispose d'aucune donnée concernant une possible atteinte de la fertilité chez l'Homme.

La demi-vie des IFN  $\beta$  est comprise entre 5 et 10 heures, il faut donc compter entre 35 et 70 heures pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Des tests limités ont été réalisés chez l'Animal et n'ont montré aucun effet mutagène ni clastogène.

Des études de développement ont été menées chez le Singe rhésus. A très haute dose, des effets abortifs ont été observés. Des effets toxiques sur la fonction de reproduction dose-dépendants ont également été observés avec d'autres formes d'IFN.

Aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'a été observé lors des études de sécurité pré-clinique.

- **Données cliniques**

En raison du poids moléculaire élevé des IFN  $\beta$  (environ 20 000), il y a lieu de penser qu'ils ne traversent pas la barrière placentaire. Les données dans la littérature concernant les femmes enceintes exposées lors du 1<sup>er</sup> trimestre, détaillées ci-dessous, sont plutôt rassurantes.

- **Registres de grossesses**

On dispose de plusieurs registres de grossesses qui recensent un nombre conséquent de grossesses exposées aux IFN  $\beta$ .

- Registre des grossesses exposées à Rebif® (83)

Ce registre recense 679 grossesses exposées à Rebif®, qui se sont soldées par 459 naissances vivantes, 145 fausses couches spontanées (FCS), 61 interruptions volontaires de grossesse (IVG), 7 morts *in utero*, 7 grossesses ectopiques, 24 cas de malformations.

Le taux de FCS est de 21,3 %, ce qui est un peu plus élevé que les taux retrouvés dans la population générale (15 à 20 %). Le taux de malformations (5,2 %) est également légèrement plus élevé que celui retrouvé dans la population générale (2 à 4 %).

- Registre des grossesses exposées à Avonex®

306 grossesses exposées à Avonex® ont été recensées avec : 272 naissances vivantes, 28 FCS (9,2 %), 5 IVG, 1 mort *in utero*, 17 cas de malformations (6,3 %).

Le taux de FCS est comparable à celui attendu, mais le taux de malformations est plus élevé que celui observé dans la population générale.

- Registre des grossesses exposées à Betaféron® (84)

Ce registre regroupe 99 grossesses, qui ont abouti à 86 naissances vivantes, 11 FCS (11 %), 2 morts *in utero*, 3 issues inconnues et 5 cas de malformations (5,8 %).

- **Études de cohorte**

- Étude italienne d'Amato et al. en 2010 (85)

88 grossesses exposées à un IFN  $\beta$  ont été étudiées, avec une durée moyenne d'exposition de 4,6 semaines. Les issues de ces grossesses ont été : 75 naissances vivantes, 7 FCS (7,9 %), 5 IVG et 1 mort *in utero*.

Ces grossesses ont ensuite été comparées à 318 grossesses non exposées chez des femmes SEP : l'exposition à l'IFN  $\beta$  n'a pas été liée à un risque supérieur de FCS, mais les nouveau-nés ont présenté un poids de naissance plus faible et sont nés prématurément dans 32,8 % des cas, contre 20,1 % pour les naissances de mères non exposées.

- Étude allemande de Hellwig et al. en 2012 (86)

78 grossesses ont été exposées à un IFN  $\beta$ , avec une durée d'exposition moyenne de 8,8 semaines, ont été comparées à 216 grossesses SEP non exposées. Il n'y avait pas de différence significative en terme de poids de naissance, de taille de naissance et de prématurité entre les 2 groupes.

Dans le groupe IFN  $\beta$ , on recense 3,8 % (n = 3) de malformations (défaut du septum ventriculaire, sténose valvulaire de l'artère pulmonaire, dysplasie de la hanche), contre 3,2 % (n = 7) dans le groupe témoin.

- Étude de Frago et al. publiée en 2012 (87)

17 grossesses exposées à plus long terme à un IFN  $\beta$  (durée d'exposition moyenne 18,4 semaines) ont été étudiées. Le poids de naissance des enfants était inférieur à la moyenne, mais il n'a pas été relevé d'augmentation du taux de FCS.

- Revue systématique de Lu et al. en 2012 (88)

Cette revue de 2012 a compilé les résultats de 15 études, la plupart limitées par des échantillons de petite taille. 761 grossesses exposées à un IFN  $\beta$  ont été recensées, et comparées à des grossesses non exposées. Il en ressort que l'exposition maternelle à un IFN  $\beta$  est associée à un poids de naissance plus faible, une taille de naissance diminuée, et un risque plus élevé de naissance prématurée. Le taux de FCS n'était pas augmenté.

- Étude allemande de Thiel et al. en 2016 (89)

251 grossesses exposées à un IFN  $\beta$  ont été comparées à 194 grossesses SEP non exposées. 98,01 % (n = 246) des femmes sous IFN ont arrêté leur traitement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. En comparant les issues des grossesses des 2 groupes, aucune différence significative n'a été trouvée en terme de poids de naissance, de taille de naissance, de taux de FCS et de prématurité.

- **Allaitement**

On ne sait pas si les IFN  $\beta$  sont excrétés dans le lait maternel, il n'y a pas de données chez l'Animal.

Une étude récente s'est intéressée à 6 femmes atteintes de SEP, et traitées pendant leur allaitement par 30  $\mu$ g d'interféron  $\beta$ -1a. La plus haute dose d'IFN détectée dans le lait maternel équivalait à un peu moins de 0,006 % de la dose maternelle (90). Ces données suggèrent que le transfert de la molécule au bébé *via* le lait maternel est hautement improbable.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Les IFN  $\beta$  peuvent être utilisés jusqu'à la conception, voire tout au long de la grossesse. Si une grossesse survient, rassurer la patiente quant au risque malformatif.

L'utilisation des IFN  $\beta$  est envisageable pendant l'allaitement.

- **Avis de l'EMA**

L'initiation d'un traitement par IFN  $\beta$  est contre-indiquée pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours de l'utilisation d'IFN  $\beta$ , la patiente doit être informée des risques éventuels et l'arrêt du traitement doit être considéré. Chez les patientes à fort taux de poussées avant le début du traitement, le risque d'une poussée sévère après l'arrêt du traitement dans le cas d'une grossesse doit être évalué par rapport à l'augmentation possible du risque d'avortement spontané.

Pour éviter tout risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut faire un choix entre l'arrêt de l'allaitement et l'interruption du traitement par IFN  $\beta$ .

- **Avis de la FDA**

Les interférons  $\beta$  sont classés dans la catégorie C, en ce qui concerne la grossesse. Ils ne doivent être utilisés que si les bénéfices potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Il faudra faire preuve de prudence si un IFN  $\beta$  est prescrit chez une mère qui allaite.

### **I.3.4.2.2. Acétate de glatiramère (Copaxone®)**

#### **○ Femme en âge de procréer**

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

Nous n'avons pas de données concernant la pharmacocinétique du glatiramère chez l'Homme, nous ne connaissons pas sa demi-vie. Les données *in vitro* et les données limitées provenant de volontaires sains indiquent qu'après l'administration SC d'acétate de glatiramère, la substance active est facilement absorbée, et qu'une grande partie de la dose est rapidement dégradée en fragments plus petits, dès le tissu sous-cutané.

#### **○ Grossesse**

##### **▪ Données pré-cliniques**

Aucun effet mutagène, clastogène, tératogène ou fœtotoxique n'a été montré lors des études de sécurité chez l'Animal. Un dépôt de complexe immun a été retrouvé dans les glomérules rénaux d'un petit nombre de rats et de singes traités pendant plus de 6 mois. Ces observations n'ont pas été retrouvées chez d'autres rats traités pendant 2 ans (63).

Des études de reproduction s'intéressant à l'organogenèse ont été menées chez le Rat et le Lapin à des doses 18 à 36 fois supérieures à la dose utilisée chez l'Homme (l'équivalence a été calculée à partir du poids corporel). Aucun effet indésirable n'a été observé chez les fœtus de ces 2 espèces (52).

Une réaction anaphylactique a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (Cobaye et Souris). Une toxicité au site d'injection après administration répétée a été observée fréquemment chez l'Animal.

Chez le Rat, on a observé une légère réduction mais statistiquement significative du gain pondéral de la progéniture des femelles traitées pendant la grossesse et tout au long de l'allaitement (à des doses 2,83 fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'Homme) par rapport au groupe témoin. Aucun autre effet significatif sur la croissance de la progéniture et le développement du comportement n'a été observé.

On ne peut pas déduire la correspondance de ces données chez l'Homme, mais ces observations chez l'Animal sont rassurantes.

##### **▪ Données cliniques**

Nous ne savons pas si l'acétate de glatiramère traverse le placenta humain : son poids moléculaire est élevé (environ 5 000 à 9 000), ce qui suggère qu'il ne peut pas traverser par simple diffusion.

#### **- Étude italienne de Giannini et al. en 2012 (91)**

17 grossesses exposées au glatiramère avec une durée moyenne d'exposition de 4,9 semaines ont été comparées à 318 grossesses SEP non exposées. Aucune différence significative en terme de taux de FCS ou de poids de naissance n'a été observée. On a rapporté 25 % d'accouchements prématurés dans la groupe glatiramère, contre 20,1 % dans le groupe témoin.

#### **- Étude allemande de Hellwig et al. en 2012 (86)**

41 grossesses exposées à l'acétate de glatiramère pendant une durée moyenne de 6,5 semaines ont été comparées à 216 grossesses SEP non exposées. Aucune différence

significative n'a été relevée en terme de poids de naissance, de taille de naissance et de prématurité. On recense 2 cas de malformations (4,9 %) dans le groupe glatiramère (dysplasie de la hanche, anomalie des valves de l'urètre postérieur), contre 7 dans le groupe témoin (3,2 %).

- Revue systématique de Lu et al. en 2012 (88)

97 grossesses exposées à l'acétate de glatiramère. Pas de différence significative du poids de naissance, du taux de FCS, du risque de naissance prématurée et du taux de malformations entre le groupe glatiramère et la population générale.

- Base de données mondiale de pharmacovigilance du laboratoire Teva, par Sandberg-Wolheim et al. en 2018 (92)

7343 grossesses exposées au glatiramère sont recensées dans cette base de données, et comparées aux résultats de registres représentant la population générale. Les données concernant les grossesses ont été récoltées de manière prospective ou rétrospective, à partir de rapports d'essais cliniques, de données dans la littérature ou lors d'un programme d'assistance lors d'études de marché.

On ne connaît pas l'issue de 31,3 % des grossesses (n = 2301). Pour les 5042 grossesses dont l'issue est connue, on rapporte 14,9 % de FCS (n = 753) et 2 % de malformations congénitales (n = 104). Ces taux sont similaires aux données observées dans la population générale.

- o **Allaitement**

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'acétate de glatiramère dans le lait des animaux. En raison de son poids moléculaire élevé (5 000 à 9 000), il est peu probable que l'acétate de glatiramère non métabolisé soit excrété dans le lait maternel.

Très peu de données cliniques chez l'Homme sont disponibles à ce sujet, mais l'acétate de glatiramère est probablement compatible avec l'allaitement, après évaluation du rapport bénéfice/risque (2).

- o **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

En prévision d'une grossesse, il n'est pas justifié d'arrêter ou de remplacer le glatiramère. Son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse, et envisageable chez une femme qui allaite.

- **Avis de l'EMA**

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'acétate de glatiramère lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de l'acétate de glatiramère est déconseillée pendant la grossesse. En raison de l'absence de données de passage du glatiramère dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé au cours du traitement.

- **Avis de la FDA**

L'acétate de glatiramère est classé dans la catégorie B. Il ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'uniquement si nécessaire.

Il doit être utilisé avec précaution au cours de l'allaitement.

### **I.3.4.2.3. Diméthyl-fumarate (Tecfidera®)**

- **Femme en âge de procréer**

Il n'existe pas de données chez l'humain concernant les effets du diméthyl-fumarate sur la fertilité. Les données chez l'Animal ne suggèrent pas que le diméthyl-fumarate soit associé à un risque accru de diminution de la fertilité.

La demi-vie de ce médicament est courte (environ 1 heure), et il n'est pas retrouvé dans la circulation sanguine après 24 heures chez la majorité des sujets.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Les études sur l'Animal ont révélé une toxicité sur la reproduction. Les études chez le Rat et le Lapin ont montré que le diméthyl fumarate passait la membrane placentaire. L'exposition des rates gravides au Tecfidera® a entraîné des effets indésirables chez leur progéniture liés à une toxicité maternelle. A 11 fois la dose recommandée chez l'Homme, on a observé un faible poids fœtal et un retard d'ossification, secondaires à une perte de poids et une diminution de la consommation d'aliments chez la mère.

Aucune malformation n'a été observée lors des études chez l'Animal.

- **Données cliniques**

Il existe peu de données sur l'utilisation du diméthyl-fumarate chez la femme enceinte. Un registre d'essais cliniques regroupant 44 grossesses exposées au diméthyl-fumarate a été publié en 2014 par Gold et al. (93). Les issues de ces grossesses ont été 25 naissances vivantes, 3 FCS (7 %), 10 IVG, 6 issues inconnues. Ces données très limitées ne permettent pas de conclure sur la sécurité d'utilisation du Tecfidera® au cours de la grossesse.

- **Allaitement**

On ne sait actuellement pas si le diméthyl fumarate et ses métabolites passent dans le lait maternel, mais on ne peut exclure un risque pour le nourrisson.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Le CRAT n'a pas émis d'avis sur le Tecfidera®.

- **Avis de l'EMA**

Tecfidera® n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Il ne sera utilisé qu'en cas de nécessité absolue, si le bénéfice éventuel pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Concernant l'allaitement, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Tecfidera®, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

- **Avis de la FDA**

Le diméthyl-fumarate est classé dans la catégorie C concernant la grossesse.

Il doit être utilisé avec précaution au cours de l'allaitement.

### **I.3.4.3. Traitements de fond : les immuno-suppresseurs**

#### **I.3.4.3.1. Tériflunomide (Aubagio®)**

- **Femme en âge de procréer**

Les résultats d'études menées chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité, malgré une atteinte des organes reproducteurs mâles. Malgré le manque de données chez l'Homme, aucun effet n'est attendu sur la fertilité.

La demi-vie du tériflunomide est de 19 jours, il faut donc compter environ 133 jours pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique. En pratique, ce délai peut être compris entre 8 mois et 2 ans, c'est pourquoi une procédure d'élimination accélérée peut être proposée.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Le tériflunomide n'est ni mutagène ni clastogène chez l'Animal.

Les études chez le Rat et le Lapin ont montré une embryotoxicité et une tératogénicité du tériflunomide à des doses proches de celles utilisées chez l'homme.

Le tériflunomide est tératogène chez l'Animal lorsqu'il est administré à la femelle gestante, à des posologies produisant des expositions systémiques proches de celles observées chez les patients traités. Les malformations décrites concernent le pôle céphalique (anophtalmie, microophtalmie, hydrocéphalie) et le squelette.

La foetotoxicité se traduit surtout sur la moelle osseuse, les organes lymphoïdes, la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal, les organes reproducteurs et le pancréas.

Il semblerait que les animaux soient plus sensibles que les humains aux effets pharmacologiques du tériflunomide, mais les données chez l'Animal ne sont pas rassurantes.

- **Données cliniques**

- Registre d'essais cliniques, par Kieseier et al. en 2014 (94)

70 grossesses exposées au tériflunomide, dont les issues sont 26 naissances vivantes, 13 FCS (18,6 %), 29 IVG et 2 en cours ou inconnu. Le taux de FCS est similaire à celui observé dans la population générale (15 à 20 %).

Pour les 26 naissances vivantes, 10 mères ont arrêté le traitement avant la grossesse (dont 9 ont subi une procédure d'élimination accélérée) et 16 ont été exposées au début de la grossesse, sur une période allant de 11 jours à quelques semaines (et 13 ont subi une procédure d'élimination accélérée). La procédure d'élimination accélérée permet de diminuer rapidement les concentrations plasmatiques en tériflunomide et de réduire l'exposition de l'embryon à la molécule.

Sur les 26 nourrissons nés vivants, aucune différence n'a été relevée en terme de poids de naissance et d'âge gestationnel par rapport à la population générale. Aucune malformation n'a été rapportée.

- Publication de Karageorgiou et al. en 2017 (95)

On rapporte dans cette publication 1 cas de grossesse inattendue survenue chez une femme traitée par tériflunomide depuis 30 mois et utilisant un moyen de contraception. La patiente a



entamé une procédure d'élimination accélérée dès la découverte de sa grossesse. Les concentrations en tériflunomide sont devenues inférieures au seuil de toxicité en 12 jours.

Ces données cliniques sont rassurantes, mais le faible nombre de grossesses étudiées ne permet pas de conclure.

- **Allaitement**

Les études sur les animaux ont montré un passage du tériflunomide dans le lait maternel.

Il n'y a pas de données chez l'Homme concernant le tériflunomide et l'allaitement.

En raison des observations chez l'Animal, un risque potentiellement grave pour l'enfant allaité peut être attendu.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

On préférera, si possible et avec l'accord du prescripteur, arrêter le traitement 3,5 mois au moins avant la conception, en raison de la longue demi-vie du tériflunomide.

On préférera ne pas utiliser le traitement au cours de la grossesse, en raison du risque tératogène démontré chez l'Animal. Si une grossesse est découverte sous traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement.

Si la femme a été exposée au médicament lors du 1<sup>er</sup> trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur les malformations observées chez l'Animal (pôle céphalique, squelette).

- **Avis de l'EMA**

Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les femmes qui suivent ce traitement et qui ont un projet de grossesse doivent prévenir les professionnels de santé qui les suivent, afin de programmer un arrêt du traitement et une procédure d'élimination accélérée. Cette dernière a pour but de diminuer la concentration plasmatique de tériflunomide en dessous du seuil de toxicité de 0,02 mg/l. En l'absence de cette procédure, les concentrations de tériflunomide restent supérieures à 0,02 mg/l pendant 8 mois en moyenne, ce délai pouvant atteindre jusqu'à 2 ans. La procédure d'élimination accélérée se fait par l'administration de cholestyramine (8 g 3 fois par jour pendant 11 jours) ou de charbon activé *per os* (50 g toutes les 12 heures pendant 11 jours) après l'arrêt du traitement par tériflunomide. Les molécules utilisées dans cette procédure pouvant influencer sur l'absorption et donc l'efficacité des contraceptifs oraux, une contraception mécanique est recommandée pendant cette période.

Après avoir suivi une procédure d'élimination accélérée, la concentration plasmatique sera vérifiée par deux dosages espacés d'au moins 14 jours et un délai de 45 jours devra être prévu entre la date de 1<sup>ère</sup> détection d'une concentration inférieure à 0,02 mg/l et la date de fécondation.

- **Avis de la FDA**

Le tériflunomide est classé dans la catégorie X. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Beaucoup de molécules sont excrétées dans le lait maternel, il y a un risque potentiel d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité. Un choix entre l'allaitement et le traitement devra être fait.

### I.3.4.3.2. Natalizumab (Tysabri®)

#### ○ Femme en âge de procréer

A une dose 7 fois supérieure à la dose recommandée, il a été noté chez les femelles cobayes une diminution de la fertilité de 47 %. Cet effet sur la fertilité n'a pas été observé à une dose 2 à 3 fois supérieure à la normale.

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

#### ○ Grossesse

##### ▪ Données pré-cliniques

Le natalizumab est un anticorps monoclonal, inhibiteur de l'intégrine  $\alpha$ -4. Théoriquement, on pourrait s'attendre à ce que le natalizumab ait un effet sur la grossesse car les intégrines  $\alpha$ -4 et leurs ligands sont impliqués dans la fertilité, l'implantation, le développement placentaire et cardiaque des mammifères (52).

Les études de reproduction menées sur le Cochon d'Inde et le Macaque n'ont montré aucun effet tératogène à des doses 7 fois plus élevées que celle utilisée chez l'Homme (en se basant sur le poids corporel). A cette même dose, on a noté chez le Macaque un taux de FCS 2 fois plus élevé que le taux attendu.

Les études de sécurité préclinique chez le Cobaye et le Singe *cynomolgus* montrent, à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme :

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

Dans les études chez le Cobaye, le taux sanguin de natalizumab retrouvé chez les fœtus peu après l'accouchement était d'environ 35 % le taux maternel. Le placenta de cette espèce étant similaire au placenta humain, on peut s'attendre à un passage du PA chez le fœtus malgré son haut poids moléculaire (environ 149 000).

##### ▪ Données cliniques

- Registre des grossesses par Friend et al. en 2016 (96)

Ce registre de suivi des grossesses sous natalizumab a recensé 363 grossesses exposées au natalizumab. Le taux de FCS était de 9,0 % (n = 32), et 30 naissances vivantes avec une malformation ont été observées (8,3 %). Le taux de malformations observé est plus élevé que dans la population générale, mais aucun tableau spécifique n'a été relevé.

- Étude observationnelle d'Hellwig et al. en 2011 (97)

35 grossesses accidentelles survenues sous natalizumab ont été observées, avec comme issues : 5 FCS (14,3 %), 1 IVG, 29 naissances vivantes dont 1 cas de malformation (hexadactylie) soit 3,4 %.

- Étude prospective d'Ebrahimi et al. en 2014 (98)

Cette étude allemande a étudié 101 femmes exposées au natalizumab au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, et les a comparé avec 2 groupes témoins (de femmes SEP et non SEP). Des taux de FCS et de petit poids à la naissance plus élevés ont été observés dans le groupe natalizumab, mais aucune différence significative n'a été observée en terme de taux de malformations et de naissance prématurée.

- Étude de Portaccio et al. publiée en 2018 (99)

Cette étude s'est intéressée à 92 grossesses sous natalizumab entre 2009 et 2015, et les a comparées à une cohorte étudiée entre 2002 et 2008 comprenant 406 grossesses de patientes non traitées ou sous IFN. 69 grossesses ont été exposées au natalizumab pour une durée moyenne d'1,2 semaine, 88 grossesses ont été exposées à un IFN et 318 n'ont été exposées à aucun traitement. Le taux de malformations congénitales observé dans la population exposée au natalizumab est de 3,7 %, il est comparable à celui observé dans la population générale (2 à 4 %). Le taux de FCS était de 17,4 % dans le groupe natalizumab, contre 8 % pour le groupe IFN et 6,5 % dans le groupe témoin. L'exposition au natalizumab jusqu'à 12 semaines de gestation exposerait à un risque plus élevé de FCS.

- Étude sur l'utilisation du natalizumab en fin de grossesse

Pour éviter le risque de poussées du *post-partum*, une étude d'Haghikia et al. publiée en 2014 s'est intéressée à l'utilisation du natalizumab au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (100) chez 12 femmes atteintes de SEP très actives (13 grossesses au total). Des anomalies hématologiques mineures à modérées ont été observées chez 77 % des nouveau-nés (n = 10), à type de thrombocytopénie et d'anémie. Les taux de natalizumab ont été mesurés dans les cordons ombilicaux de 5 nouveau-nés. Le natalizumab était détectable dans 100 % des cas (n = 5).

On dispose dans la littérature de nombreuses données sur l'utilisation du natalizumab au cours de la grossesse. Le taux de FCS semble plus élevé avec une exposition au natalizumab que dans la population SEP témoin. Le taux de malformations observé est comparable à ceux rapportés dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de SEP, ce qui suggère que l'exposition à Tysabri® pendant la grossesse n'a pas d'effet sur l'évolution de celle-ci. On trouve dans la littérature des cas de thrombocytopénies transitoires et d'anémies chez les nourrissons nés de mères exposées au Tysabri® pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de leur grossesse. Une surveillance hématologique est donc recommandée chez ces nouveau-nés.

Les chercheurs ont montré une augmentation de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement. Compte-tenu de ce risque important de réactivation de la maladie, la grossesse pourrait être planifiée en continuant le natalizumab et en surveillant de près la conception.

o **Allaitement**

Le natalizumab est excrété dans le lait maternel, et même si le médicament n'est administré que toutes les 4 semaines, sa longue demi-vie (10 à 11 jours) implique une exposition continue de l'enfant allaité par une mère traitée par natalizumab.

Néanmoins, l'effet sur le nourrisson qui consomme ce lait n'est pas connu. Une étude récente (101) a mesuré le taux de natalizumab sur les lymphocytes néonataux, et a conclu que cela pouvait avoir un impact fonctionnel sur l'enfant.

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

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Le CRAT n'a pas émis d'avis sur l'utilisation du natalizumab au cours de la grossesse et de l'allaitement.

- **Avis de l'EMA**

Lorsqu'un projet de grossesse se manifeste, la poursuite ou non du traitement par natalizumab sera discutée au cas par cas, en tenant compte de l'état clinique de la patiente et du risque de poussée à l'arrêt du traitement.

Au vu du peu de données disponibles concernant l'allaitement, il est recommandé, par précaution, d'arrêter le traitement par natalizumab au cours de l'allaitement.

- **Avis de la FDA**

La FDA classe le natalizumab dans la catégorie C. Tysabri® ne devrait être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

La FDA ne donne pas de recommandations concernant l'allaitement.

### I.3.4.3.3. Alemtuzumab (Lemtrada®)

- **Femme en âge de procréer**

La demi-vie de l'alemtuzumab est de 4 à 5 jours. Les concentrations sériques du médicament sont faibles ou indétectables 30 jours après son administration.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel mutagène ou clastogène de l'alemtuzumab.

Chez la Souris, les études de sécurité pré-clinique au cours de la gestation ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction. Aucun effet tératogène n'a été observé.

Les souriceaux nés de mère exposée à l'alemtuzumab ont présenté des modifications de la numération lymphocytaire à la naissance.

- **Données cliniques**

Chez la femme enceinte il faut faire particulièrement attention aux troubles thyroïdiens, un effet indésirable fréquent de l'alemtuzumab. En effet, une hypothyroïdie au cours de la grossesse peut augmenter le risque de fausse couche, ainsi que le risque de retard mental ou de nanisme pour le fœtus.

Les immunoglobulines humaines traversent la barrière placentaire, donc l'alemtuzumab est susceptible de la traverser aussi.

Chez l'Homme, il y a peu de données publiées. On recense :

- Registre des essais cliniques par McCombe et al. en 2014 (102)

Ce registre recense les grossesses survenues au cours des essais cliniques.

139 grossesses ont été exposées à l'alemtuzumab et ont abouti à 67 naissances vivantes, 24 FCS (17,3 %), 14 IVG dont 2 malformations fœtales, 1 mort *in utero*, 33 en cours ou inconnues.

Le taux de FCS est comparable à ce qui est observé classiquement dans la population générale (15 à 20 %).

La majorité des grossesses (133/139) ont débuté plus de 4 mois après la dernière perfusion d'alemtuzumab. Au vu de la demi-vie de la molécule, il est très probable que les fœtus n'y aient pas été exposés. Les données de ce registre ne permettent pas de conclure sur le profil de sécurité de l'alemtuzumab au cours de la grossesse.

- Etude de cohorte de Tuohy et al. en 2014 (103)

15 grossesses chez 12 femmes exposées à l'alemtuzumab ont été relevées, avec un médiane d'exposition à l'alemtuzumab de 2 cycles de traitement. Tous les accouchements ont été simples et aucune malformation n'a été rapportée.

Néanmoins, le faible nombre de grossesses étudiées ne permet de tirer aucune conclusion.

- **Allaitement**

Chez la Souris, l'alemtuzumab a été retrouvé dans le lait maternel et chez la descendance des souris allaitantes. Aucun trouble du développement n'a été observé chez les souriceaux allaités.

Chez l'Homme, très peu de données sont disponibles, mais un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Le CRAT n'a pas émis d'avis concernant l'alemtuzumab.

- **Avis de l'EMA**

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant un cycle de traitement par alemtuzumab et au cours des 4 mois suivants.

Au final, il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement par Lemtrada® au cours de la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Les recommandations sont d'arrêter l'allaitement pendant chaque cycle de traitement et pendant les 4 mois suivants. Néanmoins, les bénéfices de l'immunité conférée par le lait maternel pourraient compenser les risques liés à l'exposition potentielle à l'alemtuzumab.

- **Avis de la FDA**

L'alemtuzumab est classé dans la catégorie C en ce qui concerne la grossesse.

Un choix devra être fait entre l'allaitement et le traitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

#### I.3.4.3.4. Ocrélizumab (Ocrevus®)

- **Femme en âge de procréer**

Les données chez l'Animal n'ont pas révélé de risque particulier concernant la fertilité.

L'ocrélizumab a une demi-vie longue (environ 26 jours), il faut donc compter environ 6 mois (182 jours) pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été conduite avec l'ocrélizumab chez l'Animal.

Aucun effet toxique sur la reproduction ou tératogène n'a été rapporté lors des études de sécurité pré-clinique chez l'Animal.

Dans une étude de développement pré et postnatal chez le Singe *cynomolgus*, l'administration d'ocrélizumab depuis le jour 20 de la gestation jusqu'à environ 5 semaines *post-partum* a été associée à une glomérulopathie, la formation de follicules lymphoïdes dans la moelle osseuse, une inflammation lymphoplasmocytaire dans le rein et une diminution du poids des testicules dans la descendance. Les doses maternelles administrées dans cette étude ont conduit à des concentrations sériques maximales (C<sub>max</sub>) moyennes qui étaient 4,5 fois et 21 fois supérieures à celles attendues en clinique.

Il y a eu 2 cas d'animaux moribonds, un attribué à une faiblesse due à une naissance prématurée s'accompagnant d'une infection opportuniste et l'autre à une méningo-encéphalite infectieuse impliquant le cervelet chez le nouveau-né d'une mère avec une infection active. L'évolution des deux infections néonatales a pu potentiellement être influencée par la déplétion en lymphocytes B.

Quelques femmes sont tombées enceintes au cours des essais cliniques. Les nouveau-nés nés de mères exposées à ocrélizumab ont montré une déplétion en lymphocytes B au cours de la phase postnatale.

- **Données cliniques**

Il y a peu de données chez l'Homme du fait de la commercialisation récente de l'ocrélizumab.

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé d'un sous-type d'immunoglobulines, or on sait que les immunoglobulines passent la barrière placentaire. Du fait de ce passage placentaire, on peut craindre chez le nouveau-né des troubles hématologiques et rénaux.

Une étude rapporte une déplétion transitoire en LB périphériques et une lymphopénie chez les enfants nés de mère exposée à d'autres anticorps anti-CD20 (104).

Une étude d'ampleur a été lancée en 2018 mais ses résultats ne seront connus que dans une dizaine d'années.

- **Allaitement**

Chez l'Animal, des taux mesurables d'ocrélizumab ont été détectés dans le lait (environ 0,2 % des taux sériques résiduels à l'état d'équilibre) au cours de la période de lactation.

Le passage de l'ocrélizumab dans le lait maternel chez l'Homme n'est pas connu. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Le CRAT n'a pas émis d'avis concernant ce traitement.

- **Avis de l'EMA**

Au vu des données limitées dont nous disposons, l'ocrélizumab doit être évité pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Il est conseillé de ne pas allaiter au cours d'un traitement par Ocrevus®.

- **Avis de la FDA**

L'ocrélizumab ayant été commercialisé récemment, la FDA ne l'a pas classé dans une catégorie concernant la grossesse.

Le rapport bénéfice/risque devra être évalué avant de faire un choix entre le traitement et l'allaitement.



### I.3.4.3.5. Fingolimod (Gilenya®)

#### ○ Femme en âge de procréer

D'après les données de sécurité pré-clinique, il ne semble pas que le fingolimod soit associé à un risque de diminution de la fertilité.

La demi-vie du fingolimod est de 6 à 9 jours. Il faut un délai de 6 semaines environ sans traitement pour éliminer le fingolimod de l'organisme.

#### ○ Grossesse

##### ▪ Données pré-cliniques

Aucun effet mutagène ou clastogène n'a été montré lors des études de sécurité pré-clinique.

Les études menées chez le Rat à des doses similaires à celles administrées chez l'Homme, (75) ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction, des pertes fœtales et des malformations d'organes, plus particulièrement : persistance du canal artériel et malformation du septum interventriculaire. Le fingolimod a donc des effets tératogènes.

Il est connu que le récepteur cible du fingolimod (récepteur à la sphingosine 1-phosphate) est impliqué dans l'angiogenèse et la formation du système vasculaire au cours de l'embryogénèse (52).

Le fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez des lapines gravides. Chez le Lapin encore, une augmentation des décès embryo-fœtaux a été observée, ainsi que des retards de croissance chez les survivants.

Les données de sécurité pré-clinique, même si elles ne sont pas extrapolables à l'Homme, ne sont pas rassurantes.

##### ▪ Données cliniques

#### - Registre d'essais cliniques par Karlsson et al. en 2014 (105)

Ce registre recense 66 grossesses exposées au fingolimod lors des essais cliniques, qui ont donné 28 naissances vivantes, 9 FCS (12,2 %), 24 IVG, 5 en cours ou inconnues, et 5 cas d'anomalies fœtales de développement (1 malformation tibiale, 1 acranie, 1 tétralogie de Fallot, 1 mort *in utero*, 1 retard de développement fœtal). La durée d'exposition a été dans la majorité des cas comprise entre 8 et 12 semaines.

#### - Cas isolé, par Navardi et al. en 2018 (106)

Cette publication de 2018 rapporte le cas d'une femme de 34 ans, atteinte de SEP depuis 10 ans, qui a eu une grossesse inattendue et a été exposée au fingolimod au cours des 7 premières semaines de grossesse. Son enfant est né avec une dextrocardie, malformation cardiaque où le cœur est placé dans l'hémithorax droit. Aucune autre anomalie n'a été détectée chez ce nouveau-né.

Ces données cliniques, très limitées, ne permettent pas de conclure sur la sécurité de l'utilisation du fingolimod au cours de la grossesse.

#### ○ Allaitement

Les études de sécurité pré-clinique ont mis en évidence que le fingolimod était excrété dans le lait des animaux traités à des concentrations 2 à 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles (2).

Il n'y a pas de données chez l'Homme concernant le passage du fingolimod dans le lait maternel, les effets potentiels sur l'enfant allaité ou l'effet du fingolimod sur la production de lait maternel. Le faible poids moléculaire du fingolimod (environ 307) et sa longue demi-vie suggèrent le passage de la molécule et de ses métabolites dans le lait maternel, mais sa forte liaison aux protéines plasmatiques (99,7 %) peut limiter ce phénomène (52).

Le risque pour les nourrissons allaités par des mères traitées par Gilenya® est inconnu, mais on peut suspecter la survenue d'effets indésirables graves, notamment infectieux ou cardiaques.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Le CRAT n'a pas émis d'avis sur le fingolimod.

- **Avis de l'EMA**

Les patientes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement et une contraception efficace est recommandée pendant le traitement et les 2 mois qui suivent son arrêt. Si une grossesse débute sous fingolimod, l'arrêt du traitement est recommandé.

Les femmes traitées par Gilenya® ne doivent pas allaiter.

- **Avis de la FDA**

Le fingolimod appartient à la catégorie C concernant la grossesse.

Les bénéfices de l'allaitement sur la santé et le développement de l'enfant doivent être considérés, tout comme les potentiels effets indésirables, pour l'enfant allaité de mère traitée par Gilenya® et l'importance du traitement pour la mère.

#### **I.3.4.3.6. Mitoxantrone (Elsep®)**

- **Femme en âge de procréer**

Il existe pour les femmes en âge de procréer un risque accru d'aménorrhées passagères ou persistantes. Il est préférable que les femmes soient alertées du risque de diminution de la fertilité avec un traitement par mitoxantrone.

La demi-vie de la mitoxantrone est, selon la majorité des auteurs, de 7 à 12 jours. Ce délai doit être pris en compte dans la planification d'une grossesse, en sachant que la molécule mettra 5 à 7 demi-vies à être éliminée de l'organisme.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

La mitoxantrone est clastogène et mutagène sur les tests *in vitro* et *in vivo*. Elle est toxique sur les fonctions de reproduction.

Chez des rates gestantes, l'administration de mitoxantrone a été associée à des retards de croissance. Chez le Lapin, l'utilisation de mitoxantrone au cours de la gestation a entraîné une augmentation du nombre de naissances prématurées.

Chez l'Animal, la mitoxantrone a été testée à des doses bien plus faibles que celles administrées à l'Homme (0,01 fois la dose humaine). On peut donc s'attendre chez l'Homme à des effets plus graves.

Les données de tératogénicité et de foetotoxicité chez l'Animal ne sont pas connues.

Au vu du mécanisme d'action de la mitoxantrone, on peut craindre une atteinte de l'ADN foetal chez l'Homme.

- **Données cliniques**

Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation de la mitoxantrone chez la femme enceinte ou allaitante.

- Étude française de Le Page et al. publiée en 2011 (107)

317 femmes ont été traitées avant l'âge de 45 ans : 17,3 % d'entre elles ont développé une aménorrhée persistante. Aucune grossesse exposée directement à la mitoxantrone n'a été observée. 32 grossesses normales ont été observées chez 27 femmes, 1 à 7 ans après la dernière perfusion de mitoxantrone.

- Étude de Frau et al. publiée en 2018 (108)

158 femmes et 80 hommes ont été inclus dans cette étude (n = 238).

106 sujets ont planifié une grossesse avant le traitement par mitoxantrone : 102 ont abouti à la conception (97 %), on recense 19 FCS (19 %) et 6 IVG (6 %). 98 grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant à terme (96 %).

40 sujets ont planifié une grossesse après un traitement par mitoxantrone : 35 ont abouti à la conception (85 %), on recense 7 FCS (18 %) et 1 IVG (3%). 32 grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant à terme (91 %).

Une précédente exposition à la mitoxantrone ne semble pas affecter la capacité à concevoir ni l'issue de la grossesse dans cette étude. Tous les enfants nés au cours de cette étude étaient en bonne santé. L'étude a également mis en évidence que la tendance à planifier une

grossesse diminuait après un traitement par mitoxantrone (103 patients ne prévoyaient pas de grossesse avant le traitement par mitoxantrone, contre 198 après le traitement).

Le faible nombre de grossesses étudiées ne permet cependant pas de conclure sur le profil de sécurité de la mitoxantrone.

- **Allaitement**

La mitoxantrone a été détectée dans le lait maternel à des concentrations importantes pendant une période allant jusqu'à un mois après la dernière administration. La mitoxantrone peut potentiellement provoquer de graves effets indésirables chez le nourrisson.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Le CRAT n'a pas émis d'avis sur le profil de sécurité de la mitoxantrone au cours de la grossesse et de l'allaitement.

- **Avis de l'EMA**

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque accru d'aménorrhée passagère ou persistante avec un traitement par mitoxantrone. Il est préférable d'envisager la conservation des gamètes avant le traitement.

La mitoxantrone est contre-indiquée chez la femme enceinte, ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque administration de dose et utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Malgré cela, si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant un traitement par mitoxantrone, il conviendra d'informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus et de fournir un conseil génétique.

L'allaitement est contre-indiqué et il doit être arrêté avant de démarrer le traitement.

- **Avis de la FDA**

La mitoxantrone est classée dans la catégorie D en ce qui concerne la grossesse.

A cause du risque potentiel d'effets indésirables sévères pour l'enfant allaité, l'allaitement devrait être arrêté avant de débiter un traitement par mitoxantrone.

### **I.3.4.3.7. Rituximab (MabThera®)**

- **Femme en âge de procréer**

La demi-vie du rituximab est très longue (18 à 22 jours), et son action sur les LB est retrouvée 6 à 12 mois après son arrêt. Il faudrait donc prendre en compte cette donnée lors de la planification d'une grossesse.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Les effets mutagène et clastogène du rituximab n'ont pas été étudiés chez l'Animal.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur la toxicité sur les fonctions de reproduction, mais les observations lors des études de toxicité chez le Singe n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les organes reproducteurs.

Des études de toxicité sur le développement ont été effectuées chez le Singe *cynomolgus* à des doses atteignant 100 mg/kg au cours de la gestation et n'ont révélé aucune fœtototoxicité imputable au rituximab. On a cependant observé, dans les organes lymphoïdes des fœtus, une déplétion pharmacologique en LB dépendant de la dose ; cette déplétion persistait après la naissance et s'accompagnait d'une diminution des taux d'IgG chez le nouveau-né animal.

Chez ces animaux, les numérations des LB se sont normalisées dans les 6 mois suivant la naissance et n'ont pas interféré sur la réaction à la vaccination.

- **Données cliniques**

Une étude publiée en 2011 (109) à partir d'une base de données mondiale, recense 231 grossesses exposées au rituximab. Les mères étaient surtout traitées par rituximab pour des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) et des lymphomes, seules 3 femmes atteintes de SEP étaient incluses. On ne connaît l'issue que de 153 grossesses : 33 FCS (21,6 %), 28 IVG (18,3 %), 1 mort maternelle imputable à la pathologie, 1 mort *in utero* et 90 naissances vivantes. Parmi les naissances vivantes, il y avait 22 prématurés (24,4 %), 11 nouveau-nés présentant des anomalies hématologiques, 4 avec des infections néo-natales et 2 cas de malformations (2,2 %).

- **Allaitement**

On sait que les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le Singe. Le passage du rituximab dans le lait maternel chez la femme n'est pas connu, mais est possible.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Le CRAT n'a pas émis de recommandations sur l'utilisation du rituximab au cours de la grossesse et l'allaitement.

- **Avis de l'EMA**

Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement et pendant 12 mois après son arrêt.

Chez l'Homme, aucune étude clinique n'a mesuré les taux de lymphocytes B chez le nouveau-né après exposition maternelle au MabThera®. Il n'existe pas de données pertinentes, ni de

données bien contrôlées d'études chez la femme enceinte, cependant une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopénie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu du rituximab durant leur grossesse. Des effets similaires ont été observés dans des études chez l'Animal.

Le rituximab ne doit pas être administré à la femme enceinte, sauf dans les cas où le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et au cours des 12 mois suivant son arrêt.

- **Avis de la FDA**

Le rituximab est classé dans la catégorie C en ce qui concerne la grossesse (risques démontrés chez l'Animal et absence d'étude contrôlée chez l'Homme).

Le rituximab ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Les potentiels risques pour l'enfant allaité par une mère traitée par rituximab devront être mis en balance avec les bénéfices reconnus de l'allaitement maternel.

#### **I.3.4.3.8. Cyclophosphamide (Endoxan®)**

- **Femme en âge de procréer**

Les études montrent qu'un pourcentage important de patientes traitées par cyclophosphamide présente des troubles de la fonction ovarienne, notamment des oligoménorrhées ou aménorrhées transitoires ou permanentes. Ces troubles sont associés à une diminution de la sécrétion d'œstrogènes et une augmentation de la sécrétion de gonadotrophine, signes d'une insuffisance ovarienne prématurée. Le cyclophosphamide interfère avec l'ovogenèse et peut être à l'origine d'une stérilité potentiellement irréversible. Cet effet semble dépendre de la dose, de la durée d'exposition et de l'âge de la femme traitée. Il semble prudent de réfléchir à la conservation des gamètes avant de débiter un traitement.

La demi-vie du cyclophosphamide est de 4 à 8 heures, il est donc éliminé du compartiment plasmatique en 20 à 40 heures. Ces données sont à prendre en compte chez la femme en âge de procréer.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Les études chez l'Animal montrent des effets mutagène, tératogène et embryolétal. Les malformations provoquées par le cyclophosphamide se retrouvent surtout au niveau squelettique et tissulaire.

On sait que le cyclophosphamide traverse la barrière placentaire.

- **Données cliniques**

Les données concernent surtout des femmes traitées par cyclophosphamide pour d'autres indications que la SEP (cancers surtout).

Une dizaine d'observations d'enfants ou de fœtus malformés est rapportée dans la littérature (110). Le tableau malformatif est assez homogène : retards de croissance intra-utérin et staturo-pondéral, malformations des membres (aplasie ou hypoplasie des doigts, des orteils ou des os longs), atteintes oculaires (microphthalmie, hypoplasie du nerf optique), dysmorphie faciale (ensellure nasale aplatie, anomalie de l'oreille, fente palatine, fissures palpébrales étroites), atteintes du crâne (crâniosténoses), atteintes du SNC (hydrocéphalie, microcéphalie). La fréquence de ces malformations ne peut être calculée car sa mise en évidence ne repose que sur des cas isolés. La période à risque concerne au moins le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

Une quinzaine d'enfants normaux sans malformations sont également décrits suite à une exposition maternelle au 1<sup>er</sup> trimestre, y compris à fortes doses (cancérologie).

Quelques cas d'anomalies hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopenie, hypoplasie médullaire sévère) ont été décrits chez des nouveau-nés de mères traitées aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse par du cyclophosphamide. Plus le délai entre la dernière cure et l'accouchement est court, plus le risque hématologique néonatal semble élevé.

Concernant les femmes SEP, une étude de Patti et al. publiée en 2014 (111) a étudié 105 femmes SEP en âge de procréer traitées par cyclophosphamide. Aucune grossesse directement exposée n'a été observée. 11 grossesses sont survenues, avec un délai moyen

de 3,7 ans après l'arrêt du traitement, avec pour issues 10 naissances vivantes et 1 IVG. 50 % des naissances vivantes (n = 5) étaient prématurées.

- **Allaitement**

On sait que le cyclophosphamide passe dans le lait maternel. Cela peut possiblement entraîner la survenue d'effets indésirables graves chez le nouveau-né allaité. Des cas de neutropénie, thrombocytopénie, diarrhées et diminution du taux d'hémoglobine ont été rapportés chez des nouveau-nés nourris au sein de mère traitée par cyclophosphamide.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

L'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire en cours de traitement. Théoriquement, vu la demi-vie, une conception est possible environ 2 jours après la fin du traitement.

On n'utilisera pas le cyclophosphamide chez la femme enceinte à l'exception d'indications maternelles incontournables (cancérologie) et de préférence au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre. Les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis du traitement maternel

Si l'on découvre une grossesse pendant le traitement, celui-ci doit être arrêté le plus rapidement possible. L'évaluation du risque doit être effectuée au cas par cas, en tenant compte notamment de la chronologie de la prise. En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est nécessaire. Les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis du traitement maternel.

- **Avis de l'EMA**

Il est conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la grossesse au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale.

Le cyclophosphamide est contre-indiqué chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

L'allaitement est contre-indiqué avec un traitement par cyclophosphamide.

- **Avis de la FDA**

Le cyclophosphamide a été classé dans la catégorie D concernant la grossesse.

Pour l'allaitement, un choix entre la poursuite de l'allaitement ou la poursuite du traitement sera fait, en prenant en compte l'importance du traitement pour la mère.



#### I.3.4.3.9. Azathioprine (Imurel®)

- **Femme en âge de procréer**

Les effets de l'azathioprine sur la fertilité ne sont pas connus, mais les données cliniques disponibles, limitées à ce jour, ne sont pas en faveur d'une altération de la fertilité.

On ne dispose pas de données sur la demi-vie de l'azathioprine.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

L'azathioprine est mutagène et clastogène *in vivo* et *in vitro* chez le Rat et la Souris. Des anomalies chromosomiques transitoires ont été observées sur des lymphocytes circulants de femelles gestantes traitées et de leur fœtus.

Les études chez le Rat, la Souris et le Lapin pendant l'organogenèse ont montré un effet tératogène, avec l'apparition de malformations fœtales de divers degrés. L'azathioprine est tératogène chez l'Animal.

L'azathioprine est carcinogène sur les lymphocytes humains *in vitro*.

- **Données cliniques**

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients des deux sexes traités par l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies. Des anomalies chromosomiques, qui disparaissent avec le temps, ont été observées dans les lymphocytes d'enfants de patients traités par azathioprine.

Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

L'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta.

Il n'y a pas de données cliniques disponibles pour les patients SEP. Des données cliniques sont disponibles chez des patientes traitées par azathioprine pour d'autres indications, rhumatologiques notamment. Plusieurs centaines d'observations de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence, à ce jour, d'augmentation significative du risque global de malformation majeure. Des retards de croissance intra-utérine, des accouchements prématurés et des faibles poids de naissance ont été rapportés en cas d'exposition *in utero* à l'azathioprine, particulièrement en association avec des corticostéroïdes.

Un nouveau-né de mère traitée par azathioprine en fin de grossesse peut présenter une anémie, une leucopénie, une lymphopénie et/ou une thrombopénie.

- **Allaitement**

La quantité de 6-mercaptopurine, métabolite de l'azathioprine, ingérée *via* le lait est très faible. En effet, l'enfant reçoit moins de 0,6% de la dose maternelle en mg/kg.

Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de 6-mercaptopurine et de ses métabolites sont indétectables. Aucun effet clinique particulier n'a été rapporté parmi plusieurs centaines d'enfants allaités par des mères sous azathioprine.

Parmi une vingtaine d'enfants allaités chez qui une NFS a été réalisée, une neutropénie fluctuante asymptomatique réversible à l'arrêt de l'allaitement et une anomalie de l'hémogramme mal documentée ont été signalées. Il s'agit uniquement d'anomalies

biologiques, sans traduction clinique, ni présence du médicament dans le sang de l'enfant neutropénique (pas de dosage chez l'autre enfant). Le rôle de l'azathioprine est donc très discutable.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Si l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier le traitement en prévision d'une grossesse ou au cours de la grossesse. L'utilisation au cours de la grossesse est possible.

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, les personnes intervenant dans la prise en charge du nouveau-né devront être averties.

L'allaitement est possible, tout en gardant à l'esprit le profil de cette molécule (risques hématologiques et d'immunosuppression).

- **Avis de l'EMA**

Des mesures contraceptives adéquates sont recommandées jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement chez la femme en âge de procréer traitée par azathioprine. Toutes les patientes doivent être informées de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse.

L'azathioprine ne doit pas être administrée chez la femme enceinte ou lors d'un désir de grossesse, sans réévaluation minutieuse de la nécessité du traitement et sans considérer la possibilité d'alternative thérapeutique plus sûre. Ainsi, si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où les données sur le suivi à long terme des enfants de mères traitées sont insuffisantes.

Dans un groupe restreint de nourrissons allaités, aucun effet indésirable n'a été observé. Cependant des effets hématologiques (leucopénie) ou immunosuppresseurs (sensibilité aux infections) ne peuvent être exclus. En conséquence, la décision d'allaiter ne peut être prise qu'au cas par cas, après avoir mis en balance les bénéfices potentiels de l'allaitement avec les risques potentiels de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson. Si la décision d'allaiter est prise, une NFS à la recherche d'une leuconeutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après 2 semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection.

- **Avis de la FDA**

L'azathioprine est dans la catégorie D concernant la grossesse.

L'allaitement n'est pas recommandé chez la femme traitée par azathioprine. Un choix entre la poursuite de l'allaitement et l'arrêt du traitement sera fait.

#### **I.3.4.3.10. Mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®)**

- **Femme en âge de procréer**

On ne sait pas si le MMF a un effet sur la fertilité.

La demi-vie plasmatique du MMF est d'environ 18 heures, ce qui signifie qu'il faut compter environ 6 jours (126 heures) pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Le MMF a été clastogène chez l'Animal. Les études pré-cliniques ont montré une toxicité sur la reproduction.

Le MMF est tératogène chez l'Animal lorsqu'il est administré à des femelles gestantes (Rat, Lapin) à des posologies produisant des expositions systémiques correspondant à la moitié de celles observées chez les patients traités.

Les malformations décrites chez le Rat sont notamment des agnathies, des anophtalmies et des hydrocéphalies. Chez le Lapin, il s'agit de non fermetures de la paroi thoracique, d'anomalies rénales (ectopies, agénésies), de hernies ombilicales et diaphragmatiques.

- **Données cliniques**

L'exposition au MMF augmente le risque de FCS (cela concernerait 45 à 49 % des femmes enceintes exposées au MMF).

Le MMF est un tératogène majeur pour l'Homme : des malformations apparaîtraient chez 23 à 27 % des naissances vivantes de femmes traitées par MMF (contre 2 à 4 % dans la population générale). Les anomalies principales sont des anomalies de l'oreille (microtie ou anotie, avec ou non atrésie du conduit auditif externe), fentes labio-narinaires et palatines, micrognathies, colobomes oculaires et microphthalmies. D'autres anomalies sont rapportées : cardiopathies, atrésies de l'œsophage, anomalies rénales (ectopie, agénésie), agénésies du corps calleux, hernie diaphragmatique, anomalies des phalanges.

Si le fœtus a été exposé au MMF vers la fin de la grossesse, on peut suspecter les mêmes effets indésirables fréquents que ceux survenant chez l'adulte, à savoir des anomalies hématologiques et un risque infectieux augmenté.

Il n'y a pas de données cliniques disponibles pour les patientes SEP.

- **Allaitement**

Il a été démontré que le MMF est excrété dans le lait des rates allaitantes.

Il n'y a pas de données chez l'Homme concernant le MMF et l'allaitement. Sachant que c'est un immunosuppresseur, de demi-vie plasmatique longue (environ 18 heures), qui est métabolisé par le foie, il y a un risque théorique d'accumulation du MMF chez le nouveau-né. Ce risque est potentiellement augmenté chez le prématuré.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

Lors de la prescription, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours et mettre en place une contraception efficace. En prévision d'une grossesse, il est recommandé d'arrêter le MMF avant la conception et le relayer par une autre thérapeutique suffisamment à l'avance pour

s'assurer de la bonne efficacité du traitement de relais. Si après avis du prescripteur, le MMF est indispensable à l'équilibre maternel, sa prescription pourra être envisagée après la fin du 1er trimestre.

Au vu de la demi-vie, une conception est possible 6 jours après la fin du traitement.

En cas d'exposition au MMF pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est souhaitable. Si la conception a eu lieu sous traitement, on peut proposer de principe la réalisation d'un dépistage combiné prénatal précoce et une surveillance échographique de qualité en raison des propriétés clastogènes expérimentales de la molécule. En cas de poursuite de la grossesse, il faut réévaluer la nécessité d'un maintien de ce traitement. Un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, les intervenants prenant en charge le nouveau-né seront avertis du profil d'effets indésirables de cette molécule (infectieux, digestifs et hématologiques).

Il est préférable d'éviter d'utiliser le MMF pendant l'allaitement.

#### ▪ **Avis de l'EMA**

La grossesse doit être évitée chez les patientes traitées par MMF. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant les 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Cellcept® est contre indiqué pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Le traitement ne doit pas être initié en l'absence de test de grossesse négatif afin d'éviter une utilisation involontaire pendant la grossesse.

Les patientes en âge de procréer doivent être averties d'une augmentation du risque de fausse couche et de malformations congénitales en début de traitement et doivent être informées et conseillées sur la prévention et la planification d'une grossesse.

Cellcept® est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité.

#### ▪ **Avis de la FDA**

Concernant le risque au cours de la grossesse, le MMF est classé dans la catégorie D. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception.

Pour l'allaitement, une décision entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement sera prise, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

#### **I.3.4.3.11. Méthotrexate (Novatrex®)**

- **Femme en âge de procréer**

Selon le CRAT, aucun élément ne semble évoquer une répercussion du méthotrexate sur la fertilité féminine. Selon le RCP, des troubles de la fertilité et des troubles menstruels ont été rapportés chez l'humain au cours du traitement par méthotrexate et pendant une courte période après l'arrêt de celui-ci.

La demi-vie du méthotrexate est de 3 à 4 heures. La molécule peut donc être éliminée de l'organisme en 21 à 28 heures. Il n'y a pas de risque tératogène si le méthotrexate est arrêté entre 12 semaines et 24 heures avant la conception selon une étude prospective sur environ 130 patientes.

- **Grossesse**

- **Données pré-cliniques**

Le méthotrexate est mutagène. Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques, sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine.

Le méthotrexate est tératogène et embryolétal chez l'animal. Les effets toxiques après administration répétée de méthotrexate ont été évalués chez la Souris et le Rat. Les principales cibles du méthotrexate chez l'Animal étaient le système hémolymphopoïétique, le tractus GI, les poumons, le foie, les reins, les testicules et la peau. La tolérance de doses chroniques de méthotrexate augmentait avec l'âge chez la souris.

- **Données cliniques**

Un risque important de FCS est observé. Le taux global de malformations majeures n'a été évalué que dans une seule étude prospective pour des doses « faibles » ( $\leq 30$  mg/semaine). Il est de l'ordre de 6%, soit 2 à 3 fois supérieur au taux attendu.

Pour des posologies plus élevées ce risque n'est pas évalué, mais a peu de chances d'être moindre.

Sur la base des données actuelles, les malformations attribuées au méthotrexate sont les suivantes : atteintes du crâne (crâniosténoses, hypoplasie de certains os du crâne), avec une dysmorphie faciale consécutive à ces remaniements osseux, malformations des membres, retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral, cardiopathies congénitales et plus rarement microcéphalies et atteintes rénales et/ou uro-génitales... Une dose-seuil ne peut être précisée. Des tableaux malformatifs ont été observés dès 12.5 mg en dose totale. La période à risque concerne au moins le 1er trimestre de grossesse. Des anomalies compatibles avec le tableau malformatif du méthotrexate sont décrites dès 5 SA.

Il y a peu de données publiées chez des femmes enceintes exposées au méthotrexate en fin de grossesse.

Si le cas se présente, les intervenants prenant en charge ces nouveau-nés seront avertis du profil d'effets indésirables de cette molécule (notamment infectieux, hépatiques et hématologiques).

- **Allaitement**

Trois observations disponibles dans la littérature font état d'un très faible passage du méthotrexate dans le lait (l'enfant recevrait moins de 1% de la dose maternelle en mg/kg).

Cependant, ces dosages ont été réalisés après une prise unique de méthotrexate et ces résultats ne peuvent être extrapolés aux traitements répétés.

Le méthotrexate est un antimétabolite susceptible d'entraîner chez les patients directement traités des effets indésirables sévères, entre autres, hématologiques et hépatiques.

- **Recommandations**

- **Avis du CRAT**

L'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire chez la femme en âge de procréer traitée par méthotrexate. Théoriquement, en raison de la courte demi-vie d'élimination plasmatique, une conception est possible environ une journée après la fin du traitement.

Si une grossesse est découverte au cours du traitement, le traitement doit être arrêté le plus rapidement possible. En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est nécessaire. On n'utilisera pas le méthotrexate chez la femme enceinte à l'exception d'indications maternelles incontournables (cancérologie).

Il est préférable, par prudence, d'attendre 24 heures (7 demi-vies) après l'administration du méthotrexate pour allaiter un enfant.

- **Avis de l'EMA**

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène. En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits. Compte tenu de ces éléments, le méthotrexate est contre-indiqué en cas de grossesse. Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité. Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes.

L'allaitement est contre-indiqué en raison du passage du méthotrexate dans le lait maternel.

- **Avis de la FDA**

Le méthotrexate est classé dans la catégorie X, car il peut causer des morts fœtales et des anomalies congénitales. Ce traitement n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer, sauf s'il existe des preuves médicales claires que le bénéfice est supérieur au risque.

Le traitement par méthotrexate est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

### I.3.5. Synthèse des données sur les traitements de fond de la SEP et la grossesse et l'allaitement

L'instauration d'un traitement de fond de la SEP, quel qu'il soit, au cours de la grossesse, est contre-indiquée.

Lorsqu'un traitement de fond est déjà en place, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque de l'arrêt du traitement, qui peut engendrer une reprise d'activité de la maladie, se traduisant par une poussée et/ou une progression du handicap.

Pour résumer et conclure, on peut classer les traitements de fond de la SEP en trois groupes (39),(46) :

Médicaments <b>contre-indiqués</b> au cours d'une grossesse	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tériflunomide (Aubagio®)</li><li>• Fingolimod (Gilenya®)</li><li>• Mitoxantrone (Elsep®)</li><li>• Méthotrexate (Novatrex®)</li><li>• Mycophénolate mofétil (Cellcept®)</li><li>• Cyclophosphamide (Endoxan®)</li></ul>
---	---

Leur tératogénicité est connue ou fortement suspectée chez l'Homme et/ou l'Animal. Pour ces médicaments, il convient d'anticiper la grossesse, d'arrêter le traitement et de maintenir une contraception efficace pendant plusieurs semaines ou mois après l'arrêt du traitement avant d'envisager la conception. Ce délai varie en fonction de la demi-vie d'élimination plasmatique de la molécule. Pour le tériflunomide, une procédure d'élimination accélérée peut permettre de diminuer la période d'attente avant l'arrêt de la contraception.

En fonction du stade de la maladie de la mère, un relais vers un traitement plus sûr et plus compatible avec le projet de grossesse peut se discuter.

Les médicaments <b>à éviter</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diméthyl-fumarate (Tecfidera®)</li><li>• Natalizumab (Tysabri®)</li><li>• Alemtuzumab (Lemtrada®)</li><li>• Ocrélizumab (Ocrevus®)</li><li>• Azathioprine (Imurel®)</li><li>• Rituximab (MabThera®)</li></ul>
---------------------------------	---

Pour ces médicaments, les données chez l'Animal sont rassurantes mais les données chez l'Homme sont insuffisantes. Il est préférable d'appliquer le principe de précaution et d'éviter leur utilisation lors de la grossesse.

Dans l'idéal, la grossesse doit être planifiée et discutée avec le neurologue. Deux options sont possibles pour les patientes : l'arrêt du traitement de fond, en espérant que la grossesse

surviennent rapidement ; ou un changement de traitement vers une molécule plus « sûre » (IFN  $\beta$  ou acétate de glatiramère) avant d'essayer de concevoir un enfant.

Néanmoins, les données récentes concernant l'exposition au natalizumab au cours de la conception ou de la grossesse sont rassurantes (112). Son utilisation jusqu'à la conception serait possible.

Médicaments <b>autorisés</b> au cours d'une grossesse	<ul style="list-style-type: none"><li>• Les interférons-<math>\beta</math> (Avonex<sup>®</sup>, Bétaféron<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>) : l'autorisation d'utilisation figure dans l'AMM</li><li>• L'acétate de glatiramère (Copaxone<sup>®</sup>)</li></ul>
---	---

Ils étaient contre-indiqués auparavant en l'absence de données cliniques, mais de nombreuses données de suivi de femmes enceintes recevant ces médicaments ont fait évoluer les pratiques. Leur sécurité d'utilisation, au moins jusqu'au début de la grossesse, est admise en raison des données actuelles connues chez l'Animal et chez l'Homme.

Les AMM des interférons- $\beta$  ont été modifiées quelques années après leur commercialisation et mentionnent que ces médicaments peuvent être utilisés au cours d'une grossesse en cas de maladie active, après évaluation du rapport bénéfice/risque.



## II. Étude des demandes de renseignement reçues par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges entre janvier 2008 et septembre 2018

---

### II.1. Généralités

L'article R5121-150 du code de la santé publique (CSP) donne la définition suivante : « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.5121-1 du CSP ».

La pharmacovigilance concerne l'ensemble des activités ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments.

Les activités de pharmacovigilance sont très importantes en ce qui concerne les femmes enceintes, en raison des limites des études menées chez l'Animal et de l'absence d'étude clinique de phase III sur cette population.

#### II.1.1. Histoire de la pharmacovigilance

L'Homme a toujours surveillé les produits qu'il consommait, de la comestibilité des aliments aux effets des drogues utilisées pour soigner. Dans l'Antiquité, les premiers médecins utilisaient des plantes médicinales et surveillaient leurs effets selon le principe « *primum non nocere* », « d'abord ne pas nuire ».

Néanmoins, la pharmacovigilance mondialisée est une discipline récente, dont les balbutiements remontent à la moitié du 19<sup>ème</sup> siècle.

En 1846, un dentiste américain, William Morton, réalisa la 1<sup>ère</sup> anesthésie publique de l'histoire avec de l'éther. L'année d'après, le chloroforme, un autre anesthésique découvert en 1831 par un pharmacien français (Eugène Soubeiran), fut utilisé comme analgésique obstétrical à Édimbourg par James Y. Simpson. La reine Victoria d'Angleterre, en l'utilisant pour son 7<sup>ème</sup> accouchement en 1853, le rendit populaire. Néanmoins, dès la même année, des médecins rapportèrent des cas d'asphyxie et de syncope fatale liés à l'utilisation de chloroforme. Des décès liés à l'utilisation de l'éther avaient également été rapportés. Dès lors, la revue scientifique médicale britannique The Lancet monta une commission incitant les médecins du Royaume-Uni et de ses colonies à déclarer tous les décès liés à une anesthésie générale. Ils collectèrent les données et publièrent les résultats en 1893 : les résultats étaient clairement en faveur de l'éther (0,004% de mortalité contre 0,035% pour le chloroforme). Cette 1<sup>ère</sup> étude, qui permit d'estimer l'incidence des décès liés à l'utilisation des anesthésiques généraux, a conduit à l'abandon de l'usage du chloroforme au profit de l'éther entre 1890 et 1900 (113).

En 1937, plus d'une centaine de personnes moururent de défaillance rénale après ingestion d'un solvant à base de sulfanilamide, commercialisé aux États-Unis par la compagnie SE Massengil & Co. Le scandale sanitaire amena au vote de la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » en 1938 ; par la suite, avant toute commercialisation, les compagnies pharmaceutiques furent obligées de réaliser des tests de sécurité sur les animaux et de soumettre les données à la FDA (114).

En 1956, la thalidomide fut commercialisée en Allemagne après des tests chez les rongeurs. Des cas de phocomélie ou d'agénésie de membres furent décrits chez des nouveau-nés, et initialement imputés aux essais nucléaires concomitants. En 1961, le médecin australien William McBride et le pédiatre allemand Widukind Lenz suspectèrent la thalidomide consommée pendant la grossesse d'être responsables des anomalies décrites. Plus de 10 000 malformations furent enregistrées à partir de 1961, principalement en Europe, en Australie, au Canada (la commercialisation de la molécule ayant été refusée aux États-Unis en 1960). En 1962, la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » fut amendée par la loi « Kefauver Harris » : les fabricants de médicaments devaient désormais démontrer l'efficacité et la sécurité des médicaments avant leur commercialisation.

Devant les difficultés de communication entre les pays au sujet des effets indésirables médicamenteux, l'OMS lança en 1968 un programme pour la mise en commun des données existantes sur les réactions indésirables aux médicaments. Il s'agissait à l'origine d'un projet pilote mené dans 10 pays avec les systèmes nationaux existants de notification des effets indésirables. Depuis, ce réseau a été sensiblement élargi à mesure que davantage de pays dans le monde mettaient en place des centres nationaux de pharmacovigilance.

Actuellement, 86 pays participent à ce programme qui est coordonné par l'OMS, avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala, en Suède, qui se charge d'alimenter la base de données mondiales Vigibase. Cette base de données contient aujourd'hui plus de 3 millions de notifications de réactions indésirables (115).

## II.1.2. Les CRPV et leurs missions

Les premiers centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont créés en 1973, sous l'influence de l'OMS. Il y a aujourd'hui 31 CRPV en France, implantés dans les centres hospitaliers universitaires (CHU). Ils recueillent les déclarations, et transmettent les informations au comité technique de pharmacovigilance de l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

### II.1.2.1. Déclaration des effets indésirables et devenir des notifications

La pharmacovigilance s'applique dès lors que l'on constate pour un médicament ou un « produit à finalité sanitaire » un défaut d'efficacité, un abus, un mésusage, une utilisation hors-AMM, un effet indésirable, une(des) interaction(s), une utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement, ou une erreur médicamenteuse ayant entraîné un effet indésirable (116).

Les déclarations sont transmises au CRPV par les professionnels de santé ou les patients (Figure 29). Les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes ont l'obligation depuis la loi Bertrand de décembre 2011 de déclarer tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament, grave ou non, attendu ou non. Les autres professionnels de santé ont la possibilité mais pas l'obligation de faire une déclaration de pharmacovigilance. Les patients et les associations agréées ont également la possibilité de faire une déclaration, *via* un formulaire différent, disponible sur le site internet de l'ANSM (117).

Les CRPV font ensuite remonter les informations collectées à la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), qui elle-même transmet les données à l'échelon européen.

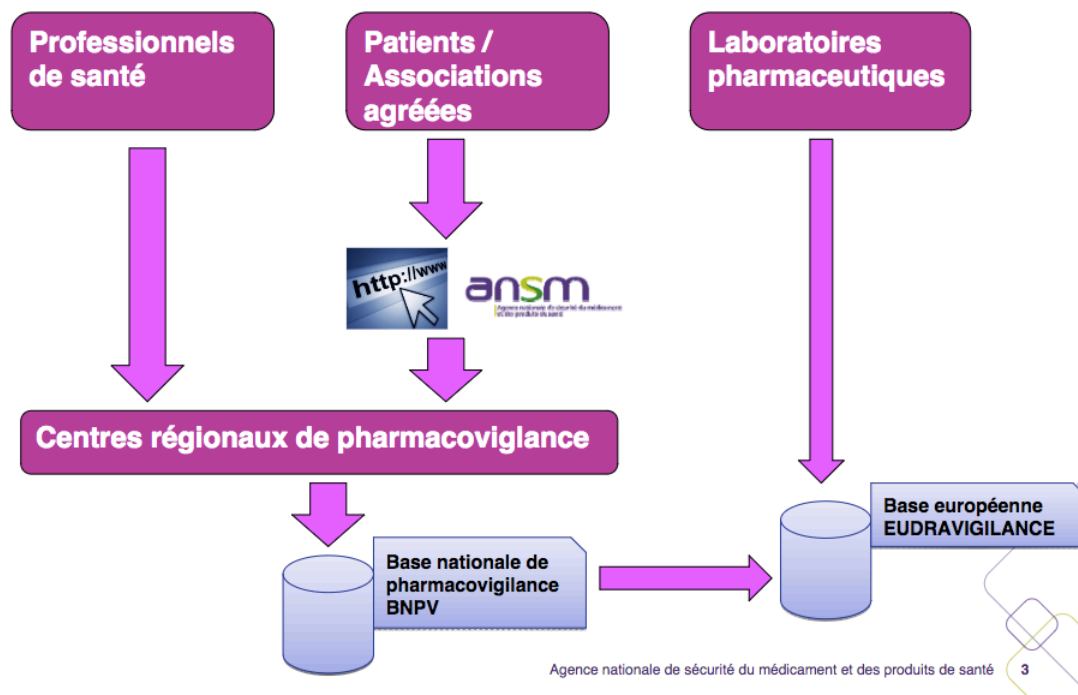


Figure 29 : Circuit de déclaration des effets indésirables

Source :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7153eb76c08730aac67ec1c649789f3b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7153eb76c08730aac67ec1c649789f3b.pdf)

### II.1.2.2. Missions des CRPV

Les principales missions des CRPV sont (117) :

- Le recueil de données, basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients.
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces données. Les informations recueillies permettent d'évaluer le lien entre la prise du médicament et la survenue de l'effet, en se basant sur des critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques. Cette évaluation sera résumée et saisie dans la base nationale de pharmacovigilance, et le déclarant sera informé de l'issue de sa demande. Le suivi est important et nécessaire, notamment en cas de prise médicamenteuse au cours d'une grossesse.
- Le renseignement, l'information et la formation des professionnels de santé.
- L'expertise, le conseil et l'enquête : les centres peuvent être amenés à participer à des enquêtes ou à en réaliser, afin d'évaluer un risque médicamenteux particulier, sur demande de l'ANSM ou de l'agence régionale de santé (ARS).
- La contribution au progrès scientifique : les CRPV participent au développement des connaissances scientifiques dans le domaine de la pharmacovigilance et des mécanismes pharmacologiques de survenue des effets indésirables, *via* des publications.

## **II.2. L'étude au CRPV**

L'étude se déroule au CRPV de Limoges, situé dans le service de Pharmacologie et de Toxicologie du Centre de Biologie et de Recherche en Santé (CBRS) du CHU Dupuytren.

Le CRPV de Limoges couvre actuellement les 3 départements de l'ancienne région Limousin : la Haute-Vienne (87), la Corrèze (19) et la Creuse (23).

Jusqu'au 31 décembre 2017, le CRPV de Limoges couvrait aussi le département de l'Indre (36).

### **II.2.1. Objectif de l'étude**

L'objectif de cette thèse est d'analyser les demandes de renseignements reçues par le CRPV de Limoges, sur une période donnée, concernant l'exposition à un traitement de fond de la SEP au cours d'une grossesse prévue, en cours ou passée.

### **II.2.2. Critères et période d'inclusion**

Des bornes temporelles ont été fixées pour cette étude : seuls les dossiers déposés entre janvier 2008 et septembre 2018 ont été pris en compte.

Toutes les questions concernant les grossesses prévues, en cours ou passées des femmes atteintes de SEP exposées à un traitement de fond ont été retenues pour cette étude.

Les demandes concernant l'allaitement ou la gamétogénèse n'ont pas été retenues pour cette étude, mais aucune demande concernant ces 2 sujets n'a été posée au CRPV sur la période étudiée.

Au total, 19 dossiers seront étudiés.

### **II.2.3. Présentation du matériel**

En pratique, lorsque les demandes de renseignement arrivent au CRPV, elles sont traitées manuellement. Une fiche de suivi de grossesse (Annexe 3) est remplie systématiquement. Une fiche d'issue de grossesse (Annexe 4) est remplie également s'il s'agit d'une question rétrospective, elle sera remplie ultérieurement si la question posée au CRPV est prospective. Les données sont également saisies dans la base de données informatiques interne du CRPV de Limoges (Annexe 5).

Par la suite, les données sont anonymisées et rentrées dans la base de données informatique nationale « Terappel » (Annexe 6) alimentée par les CRPV volontaires, sous forme de « fiches d'appel » (Annexe 7). Ce sont ces fiches qui ont été utilisées pour réaliser cette étude.

Une fiche d'appel est structurée comme suit :

- Dans un 1<sup>er</sup> temps, est renseigné le numéro d'appel, la date d'appel, le motif de l'appel, si celui-ci a été relancé pour connaître l'issue de la grossesse et le nombre de relances effectuées le cas échéant
- Ensuite, sont récoltées des données sur la patiente : les initiales de son nom et prénom, son âge, la date de début de grossesse, la date prévue de l'accouchement, l'âge de la grossesse au moment de l'appel, le nombre de grossesses antérieures et leur issue le cas échéant, la consommation de tabac et d'alcool, et si la grossesse concernée par l'appel a fait l'objet d'une assistance médicale à la procréation

- Puis, des informations sur l'exposition médicamenteuse sont notées : les médicaments pris au cours de la grossesse, le moment d'exposition (avant la grossesse, au 1<sup>er</sup> trimestre (T1), 2<sup>ème</sup> trimestre (T2) ou 3<sup>ème</sup> trimestre (T3)), la posologie du médicament et son indication
- Des données concernant le nouveau-né sont ensuite précisées : son sexe, son poids, sa taille, son périmètre crânien, le score APGAR à 1 minute et à 5 minutes, la présence ou non de malformations et de pathologies néo-natales
- Dans la suite de l'appel, des informations concernant l'accouchement sont apportées : la date réelle d'accouchement, le terme, le type et la modalité d'accouchement
- Enfin, des commentaires peuvent être notés dans une dernière partie : les antécédents familiaux et personnels de la patiente, des informations complémentaires sur l'exposition médicamenteuse, sur l'évolution du nouveau-né, etc...

#### **II.2.4. Variables étudiées**

Pour cette étude, nous nous intéresserons à une grande partie des données disponibles sur les fiches d'appel :

- L'année de l'appel
- Le type de question posée (préventive, prospective ou rétrospective)
- Le profil de la femme enceinte : son âge, ses antécédents familiaux et personnels, ses habitudes de vie (consommation de tabac et d'alcool), ses éventuelles grossesses précédentes et leurs issues
- Exposition médicamenteuse

Nous nous intéresserons au traitement de fond de la SEP auquel les femmes enceintes ont pu être exposées, ainsi qu'à tous les autres traitements médicamenteux ayant pu être utilisés au cours de la grossesse.

- L'issue de la grossesse
- L'accouchement
  - Modalités d'accouchement
  - Terme de la grossesse
- Données sur les nouveau-nés
  - Poids
  - Taille
  - Score APGAR
  - Malformations
  - Pathologies néo-natales

Toutes les données ont été saisies manuellement de manière anonyme dans un classeur informatique Excel® afin d'être analysées. Les résultats sont détaillés ci-après.

## II.3. Résultats

### II.3.1. Année et motif de l'appel

- **Année de l'appel (Figure 30)**

De 2008 à 2013, le CRPV n'a reçu que 5 demandes de renseignements.

De 2013 à septembre 2018, on recense 14 dossiers déposés, avec un pic en 2017, année pour laquelle on compte 5 demandes de renseignements adressées au CRPV.

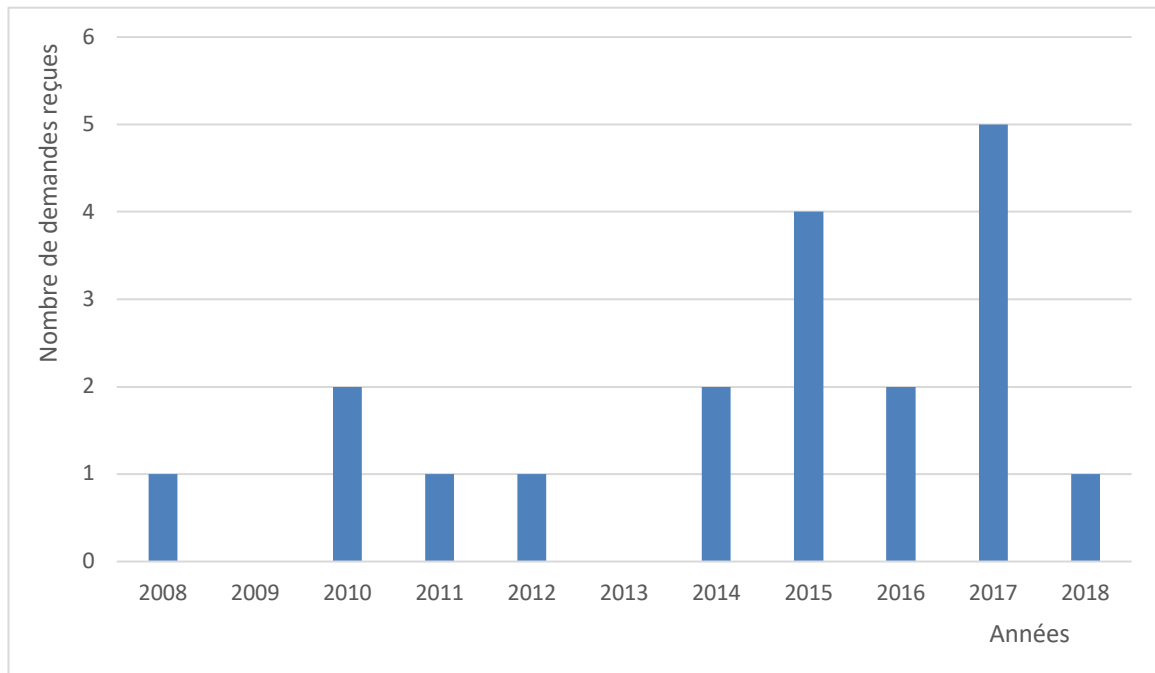


Figure 30 : Nombre de demandes reçues par année (n = 19)

- **Motif de l'appel (Figure 31)**

Les questions posées au CRPV peuvent être préventives, prospectives ou rétrospectives :

- Une question préventive est appelée dans la base de données informatiques « aide à la prescription avant une grossesse désirée ». Elle concerne une femme atteinte de SEP avec un traitement médicamenteux qui a un désir de grossesse. Le caractère préventif permet d'étudier toutes les options thérapeutiques disponibles, et de choisir celle qui présente le meilleur rapport bénéfice/risque à la fois pour la mère et pour l'enfant à venir.
- Une question prospective concerne une femme enceinte qui a été exposée à un traitement médicamenteux au début de sa grossesse, sciemment ou non, et l'on s'intéresse aux risques encourus par le fœtus. Pour évaluer ce risque, il est nécessaire de récolter le plus d'informations possibles sur la prise médicamenteuse (le traitement, la posologie, la durée d'exposition) et sur la femme en question (âge, antécédents, habitudes de vie)

- Une question rétrospective est posée après la naissance d'un enfant de mère exposée à un traitement médicamenteux. Si l'enfant présente des anomalies, il faut récupérer le plus de données possibles sur le déroulement de la grossesse pour savoir si les événements observés peuvent être imputés à l'usage de médicaments ou non.

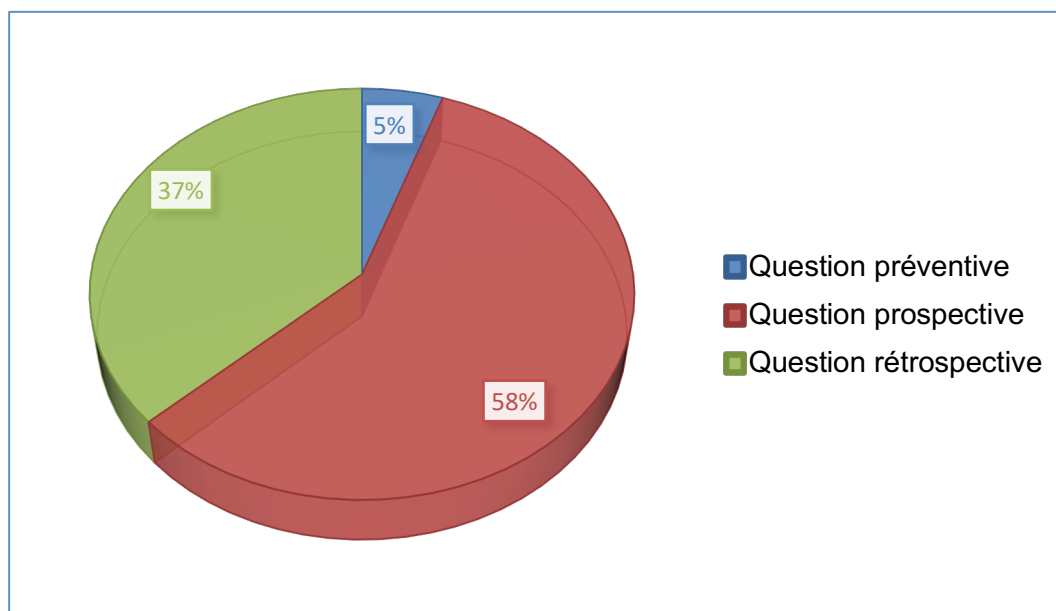


Figure 31 : Type de question posée (n = 19)

Sur les 19 demandes de renseignements reçues, la majorité étaient des questions prospectives (58 %, n = 11). On recense un peu moins de demandes rétrospectives (37 %, n = 7), et une minorité de questions préventives (5 %, n = 1).

## II.3.2. Profil de la femme enceinte

### II.3.2.1. Age

L'âge moyen des femmes étudiées est de 32,4 ans, avec une médiane de 33 ans.

La femme la plus jeune incluse dans l'étude est âgée de 23 ans, la plus âgée avait 44 ans.

### II.3.2.2. Consommation de tabac et d'alcool

Selon le baromètre santé 2017 de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), les consommations d'alcool et de tabac ne sont pas rares au cours de la grossesse, même si ces comportements restent minoritaires au sein de la population.

- **Tabac (118) (Figure 32)**

La consommation de tabac pendant la grossesse augmente le risque de grossesse extra-utérine, de fausse couche, de placenta *prævia* (localisation anormale du placenta associée à un risque élevé d'hémorragies sévères lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse).



Les effets du tabagisme sur le fœtus dépendent des quantités fumées : plus la future mère fume, plus les effets sont importants. Les principales substances dégagées par la fumée du tabac qui peuvent avoir des effets délétères sur l'enfant à venir sont :

- Le monoxyde de carbone (CO)

C'est un gaz toxique qui passe dans le sang de la mère, et dans le sang du fœtus *via* le placenta. Il se fixe à l'hémoglobine maternelle et fœtale avec une affinité supérieure à celle de l'oxygène, ce qui provoque une mauvaise oxygénation des tissus embryonnaires ou fœtaux.

- La nicotine

C'est une molécule liposoluble faiblement liée aux protéines plasmatiques, ce qui permet un passage transplacentaire aisé. Le pic nicotinique chez la mère provoque la libération d'adrénaline et de noradrénaline, une augmentation de la tension artérielle et une vasoconstriction materno-fœtale. La conséquence est une moins bonne oxygénation du placenta et des tissus embryonnaires ou fœtaux.

Ces effets peuvent entraîner une moins bonne oxygénation de l'enfant à venir. Son développement peut être ralenti : on peut observer un retard de croissance intra-utérin, une perte de masse musculaire et osseuse, une diminution des périmètres thoracique et crânien.

Les nouveau-nés exposés au tabac ont aussi un risque plus élevé de petit poids de naissance.

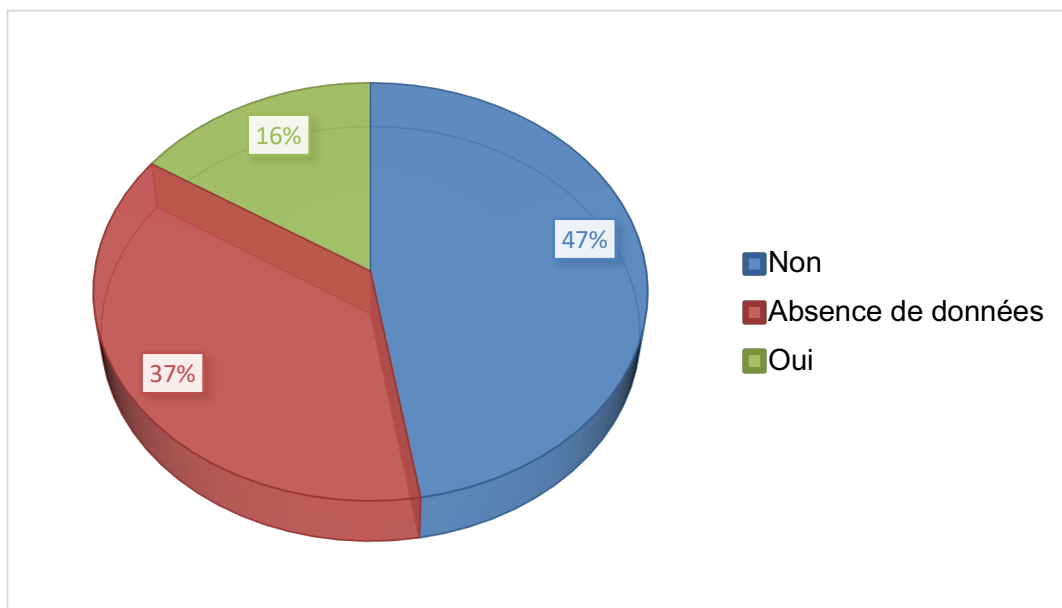


Figure 32 : Consommation de tabac au cours de la grossesse (n = 19)

47 % des femmes (n = 9) n'ont pas consommé de tabac au cours de la grossesse, tandis que 16 % d'entre elles (n = 3) ont fumé. Nous n'avons pas de données pour 37 % des femmes (n = 7).

- **Alcool (118) (Figure 33)**

L'éthanol est une substance tératogène et toxique pour le SNC du fœtus. Elle passe très facilement la barrière fœto-placentaire : les concentrations fœtales et maternelles sont équivalentes.

Comme pour le tabac, il y a une relation dose-effets : plus la consommation d'alcool de la mère est importante, plus les conséquences pour l'enfant à venir risquent d'être sévères.

Boire de l'alcool lorsque l'on est enceinte augmente le risque de fausse couche, de naissance prématurée, de faible poids de naissance ; et peut aussi entraîner chez l'enfant un ensemble de symptômes physiques et cognitifs appelés syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF).

Le SAF est la 1<sup>ère</sup> cause de handicap mental d'origine non génétique chez l'enfant. Il apparaît surtout lorsque la mère a consommé des quantités élevées d'alcool lors du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. C'est un syndrome poly-malformatif défini par :

- Un retard de croissance intra-utérin et post-natal
- Une dysmorphie faciale caractéristique, plus ou moins marquée (face allongée, fentes palpébrales étroites, nez court, philtrum absent, lèvre supérieure fine, micrognathie, oreilles implantées bas et mal ourlées)
- Un retard de croissance et du développement
- Un déficit intellectuel (le quotient intellectuel (QI) moyen est de 75 pour ces personnes, alors que le QI moyen en France est de 98 (119)) et des troubles de l'apprentissage.

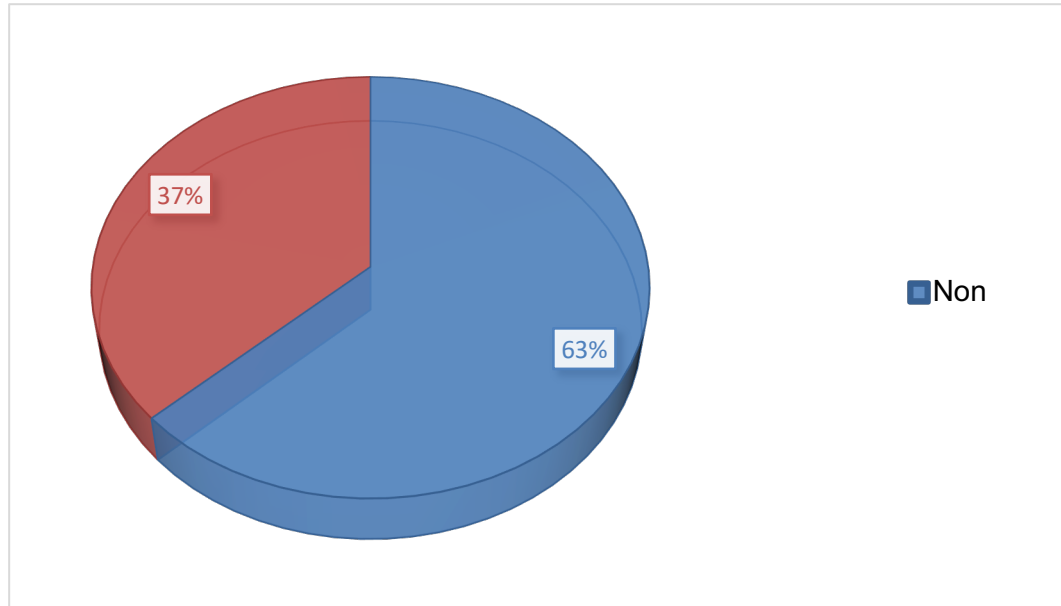


Figure 33 : Consommation d'alcool au cours de la grossesse (n = 19)

La majorité des femmes (63 %, n = 12) n'ont pas consommé d'alcool au cours de leur grossesse. Néanmoins, la récolte des données n'a été que partielle : les informations sur la prise d'alcool n'ont pas été transmises au CPRV dans 37 % des cas (n = 7).

### II.3.2.3. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux n'étaient renseignés que dans 12 dossiers sur les 19 étudiés.

Parmi ces 12 dossiers, 4 mentionnaient « aucun antécédent familial connu », et les 8 autres détaillaient les antécédents recensés dans le graphique ci-dessus (Figure 34).

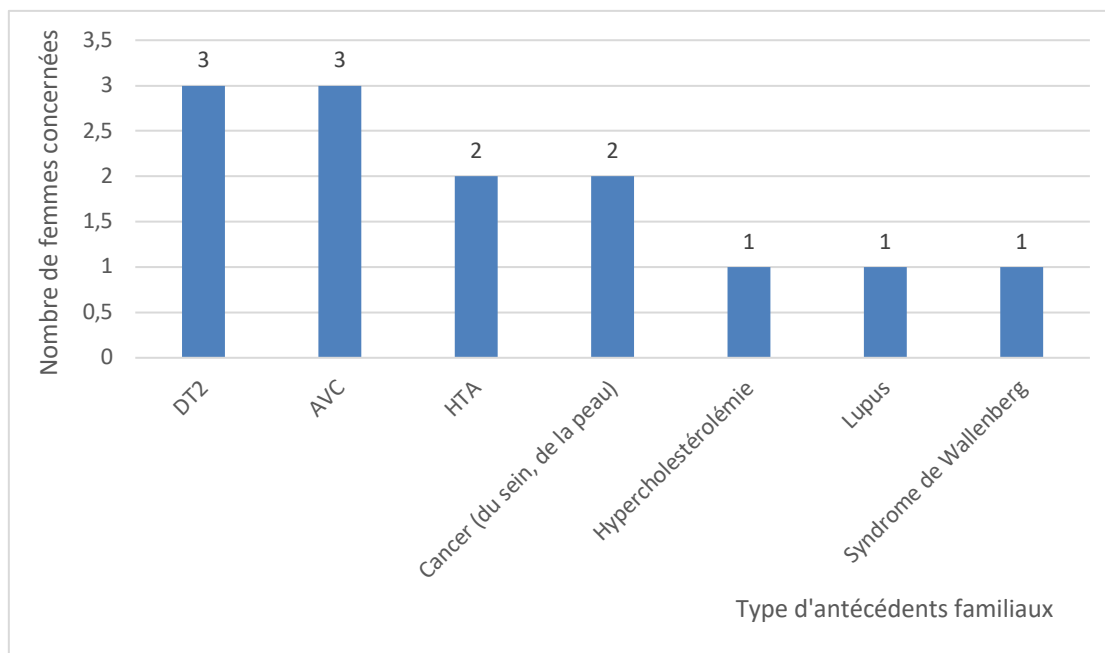


Figure 34 : Antécédents médicaux familiaux

Les antécédents familiaux sont divers et variables, les plus fréquents sont le diabète de type 2 (DT2) et les AVC, suivis par l'hypertension artérielle (HTA) et les cancers.

### II.3.2.4. Antécédents personnels

- **Antécédents médicaux (Figure 35)**

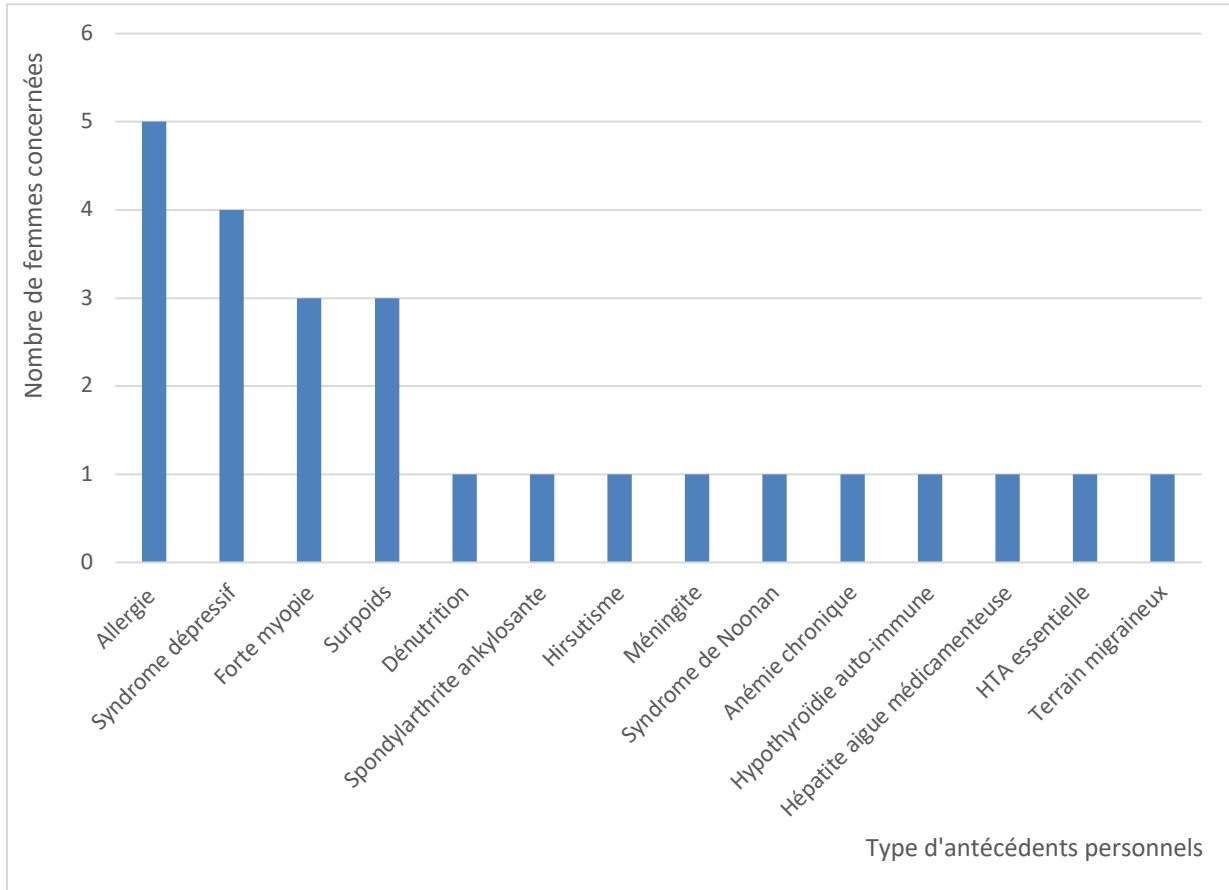


Figure 35 : Antécédents médicaux personnels

- Allergies

L'antécédent qui revient le plus fréquemment (n = 5) est l'« allergie » : aux pénicillines, à l'ibuprofène, aux acariens ou aux corticoïdes.

- Syndrome dépressif

La dépression le trouble psychopathologique le plus fréquent dans la SEP. Il concernera, au cours de l'évolution de la maladie, 50 % des patients (120). Il concerne ici 4 femmes.

- Troubles nutritionnels (121)

L'indice de masse corporelle (IMC), qui permet d'évaluer l'état nutritionnel d'une personne, est calculé par le rapport du poids (kg) sur la taille (m) au carré. L'IMC est normal s'il est compris entre 18,5 et 25. On parle de dénutrition si l'IMC est inférieur à 18,5, et de dénutrition sévère s'il est inférieur à 16. On parle de surpoids lorsque l'IMC est compris entre 25 et 30, et d'obésité lorsqu'il est supérieur à 30.

Nous recensons 4 personnes présentant des troubles nutritionnels : 3 femmes en surpoids (IMC à 25,7, 26 et 28) et une femme en état de dénutrition sévère (IMC à 15,6).

- Troubles ophtalmologiques

Une forte myopie est une maladie dégénérative définie par un degré de myopie supérieur à - 6 dioptries. On retrouve ici une forte myopie chez 3 patientes.

- Pathologies auto-immunes

On retrouve des maladies auto-immunes (spondylarthrite ankylosante et hypo-thyroïdie auto-immune) chez 2 femmes.

- Autres antécédents médicaux

D'autres antécédents médicaux isolés sont retrouvés dans la population étudiée.

- Hirsutisme (apparition d'une pilosité dans des zones normalement glabres chez la femme)
- Méningite
- Syndrome de Noonan (syndrome d'origine génétique qui se manifeste par un aspect particulier des traits du visage, des malformations cardiaques et une petite taille)
- Anémie chronique
- Hépatite aigue médicamenteuse
- Hypertension artérielle (HTA) essentielle
- Terrain migraineux

- **Antécédents chirurgicaux**

Les données récoltées sont très incomplètes à ce sujet. Il a été rapporté une pose de by-pass gastrique et une opération du canal carpien chez la même patiente. Il est mentionné dans un dossier une précédente césarienne, mais cette donnée n'est pas retrouvée dans la rubrique « antécédents chirurgicaux personnels », ce qui laisse à supposer que ces informations sont probablement incomplètes dans plusieurs dossiers.

### II.3.2.5. Grossesses précédentes

Sur les 19 femmes étudiées, la majorité (58 %, n = 11) a déjà eu une ou plusieurs grossesse(s), environ un tiers (32 %, n = 6) n'ont jamais été enceintes, et il n'y a aucune donnée pour les 2 patientes restantes (10% des dossiers) (Figure 36).

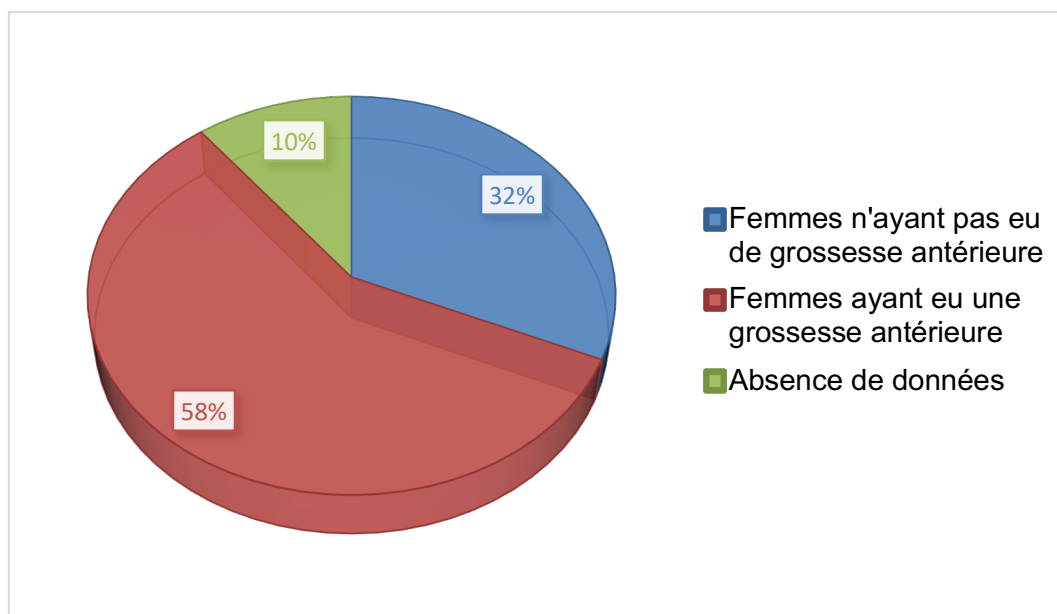


Figure 36 : Grossesses antérieures des patientes étudiées (n = 19)

Les 11 femmes ayant précédemment été enceintes comptabilisent au total 21 grossesses, dont les issues sont détaillées dans le graphique ci-dessous (Figure 37).

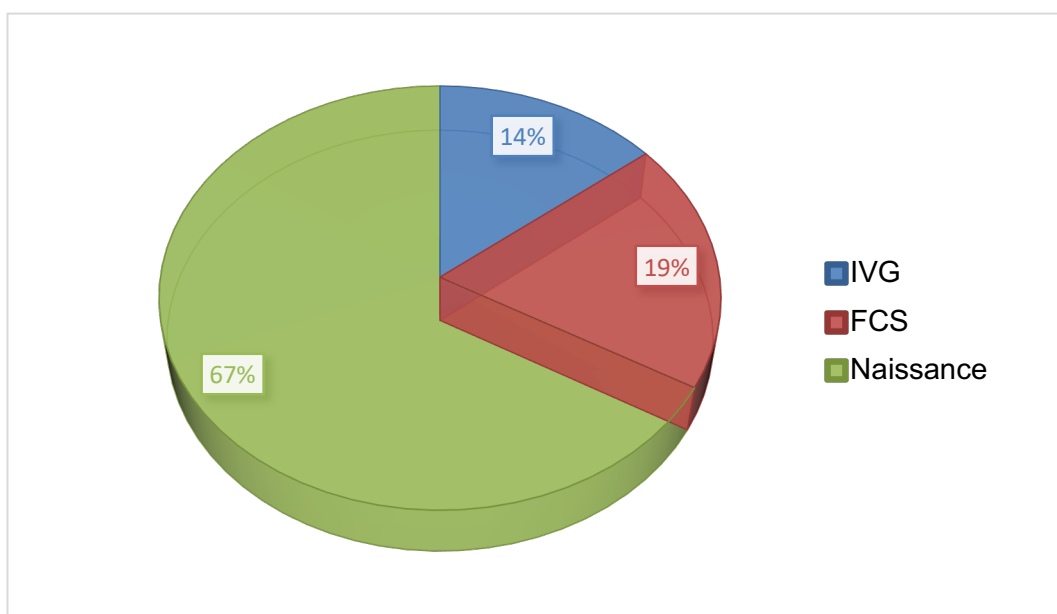


Figure 37 : Issues des grossesses antérieures (n = 21)

Les 11 femmes concernées ont eu au total 21 grossesses, dont les issues sont :

- 3 interruptions volontaires de grossesse (IVG), soit 14 % des cas
- 4 fausses couches spontanées (FCS), soit 19 % des cas
- 14 naissances, sachant qu'une des femmes a eu 7 enfants

Nous n'avons pas d'informations dans les dossiers sur l'état de santé de ces enfants nés de grossesses antérieures, nous ne savons pas notamment s'ils ont présentés des malformations ou des pathologies néo-natales.

### II.3.3. Exposition médicamenteuse

#### II.3.3.1. Traitement de fond de la SEP

Les questions adressées au CRPV concernaient dans la majorité des cas (63 %, n = 12) une exposition au natalizumab (Tysabri®) (Figure 38).

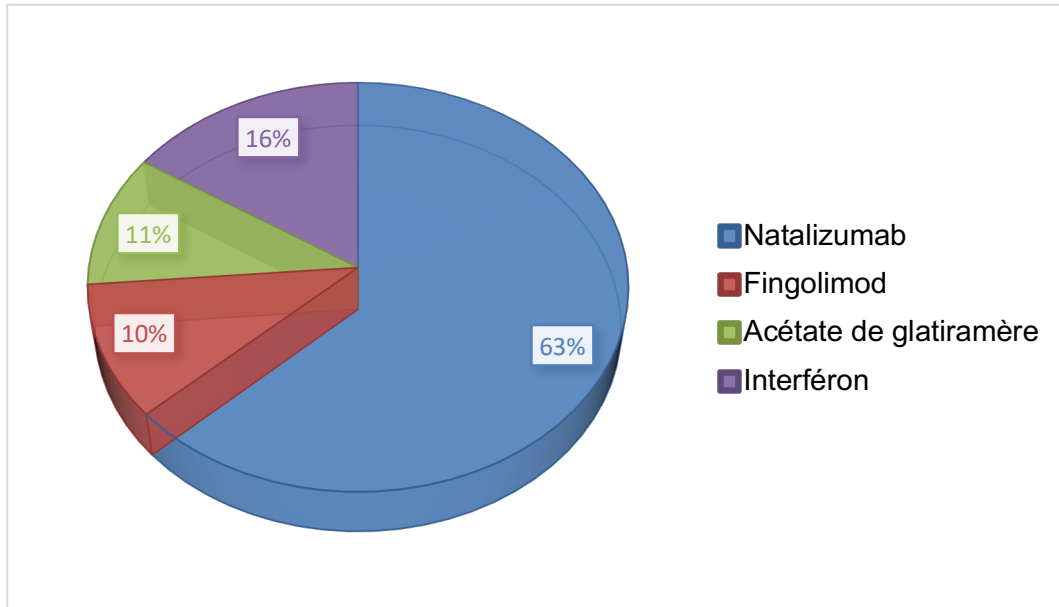


Figure 38 : Les traitements de fond utilisés (n = 19)

Il est important également de regarder à quel stade de la grossesse (avant la grossesse, 1<sup>er</sup> trimestre ou T1, 2<sup>ème</sup> trimestre ou T2, 3<sup>ème</sup> trimestre ou T3, avant la naissance) survient l'exposition pour mieux évaluer les risques potentiels pour le fœtus. Si l'on observe des malformations ou des pathologies néo-natales, on s'intéressera alors à la dernière date de prise et à la demi-vie de la molécule pour savoir si les effets observés sont imputables au médicament pris par la mère.

- 12 femmes ont été exposées au natalizumab :
  - o 1 avant la grossesse uniquement
  - o 6 au cours du T1
  - o 2 pendant le T1 et le T3
  - o 2 tout au long de leur grossesse
- 3 femmes ont été exposées à un IFN
  - o 2 femmes ont été exposées à Rebif® avant leur grossesse
  - o 1 femme a reçu des injections d'Avonex® au cours du T1
- 2 femmes ont consommé du fingolimod (Gilenya®) au cours de leur grossesse : 1 lors du T1, 1 au cours de T1 et T2
- 2 femmes ont pris de l'acétate de glatiramère (Copaxone®) : 1 avant sa grossesse et 1 tout au long de sa grossesse



### II.3.3.2. Exposition à d'autres traitements médicamenteux

Les femmes étudiées ont pu être exposées à d'autres traitements médicamenteux que le traitement de fond de leur SEP au cours de leur grossesse (Figure 39).

Il est important de les recenser car ils peuvent avoir des effets délétères sur l'enfant à venir.

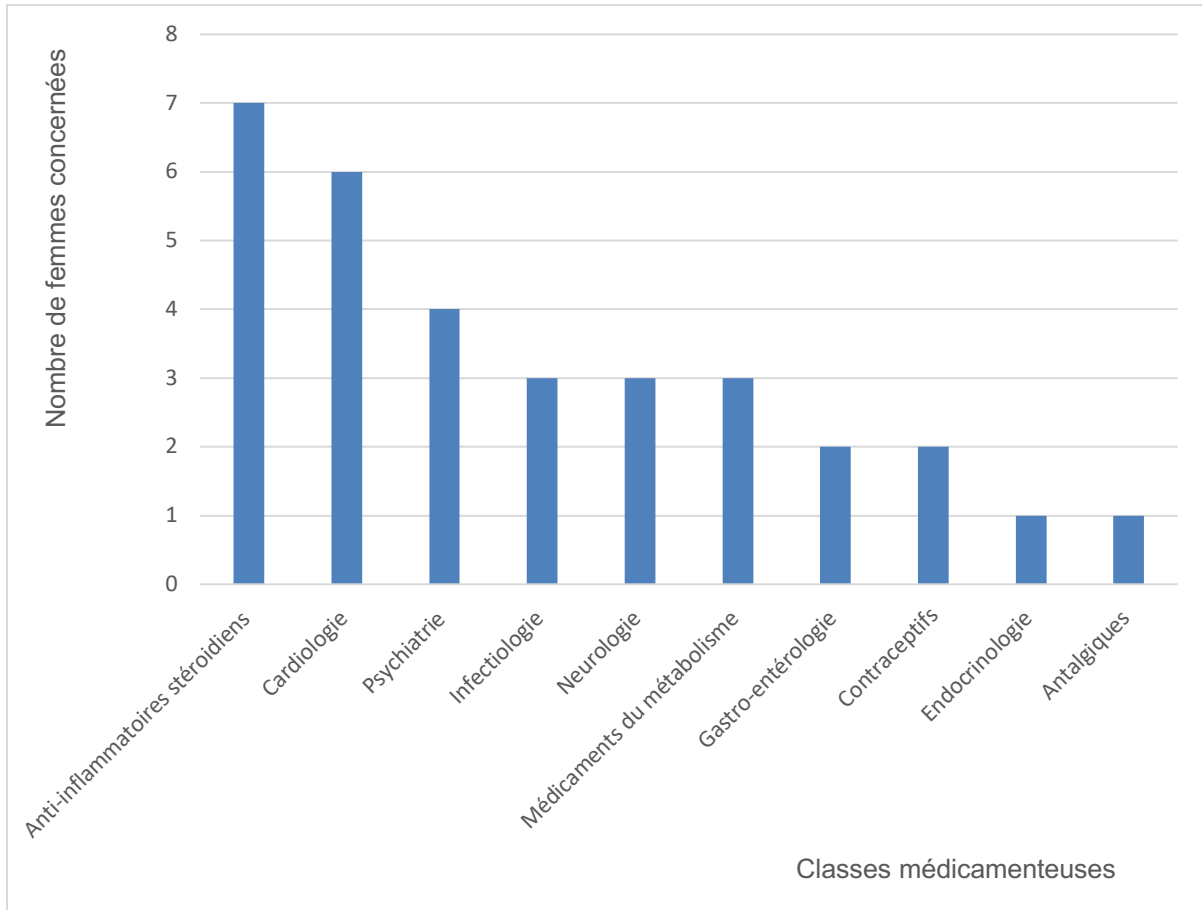


Figure 39 : Autres classes médicamenteuses utilisées au cours de la grossesse

Les autres médicaments utilisés au cours des grossesses ont été :

- Les corticoïdes :
  - o Par voie IV chez 5 femmes (méthylprednisolone Solumédrol®)
  - o *Per os* chez 2 femmes (méthylprednisolone Médrol®, bétaméthasone Célestène®).

L'indication était, dans 6 cas, la maturation pulmonaire fœtale, pour l'autre cas le traitement d'une poussée de SEP au cours de la grossesse.

- En cardiologie :
  - o Des antihypertenseurs ont été utilisés dans 4 cas (nicardipine Loxen®, méthyl dopa Aldomet®, nifédipine Adalate®). L'Aldomet® était prescrit dans le cadre du traitement d'une HTA essentielle chez la mère, les autres anti-

hypertenseurs ont été utilisés dans le traitement de l'HTA gravidique ou hors AMM pour une menace d'accouchement prématuré.

- Un anti-agrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique Kardégic®) dans 1 cas
- Un anticoagulant injectable (énoxaparine Lovenox®) dans 1 cas
- En psychiatrie
  - Des antidépresseurs ont été pris par 3 femmes (escitalopram Seroplex®, clomipramine Anafranil®, venlafaxine Effexor®)
  - Un anxiolytique a été pris par 1 femme (hydroxyzine Atarax®)
- En infectiologie : l'amoxicilline (Clamoxyl®) a été utilisée dans 2 cas, le céfixime (Oroken®) dans 1 autre
- En neurologie : la fampridine (Fampyra®) a été utilisée chez 2 femmes, la prégabaline (Lyrica®) chez 1 femme
- Les médicaments du métabolisme : 1 femme a utilisé du potassium (DiffuK®), 1 a pris du fer (Tardyféron®) et 1 autre du calcium (Cacit®)
- En gastro-entérologie : 2 femmes ont consommé de l'ésoméprazole (Inexium®) au cours de leur grossesse
- Les contraceptifs : 2 femmes ont découvert leur grossesse alors qu'elles utilisaient un contraceptif, un dispositif intra-utérin (DIU) progestatif (Mirena®) dans 1 cas, une pilule oestroprogestative de 2<sup>ème</sup> génération (Trinordiol®) dans 1 autre cas
- En endocrinologie : la lévothyroxine (Levothyrox®) a été utilisée dans 1 cas
- Les antalgiques : le paracétamol (Doliprane®) a été consommé par 1 femme

### II.3.4. Issues des grossesses

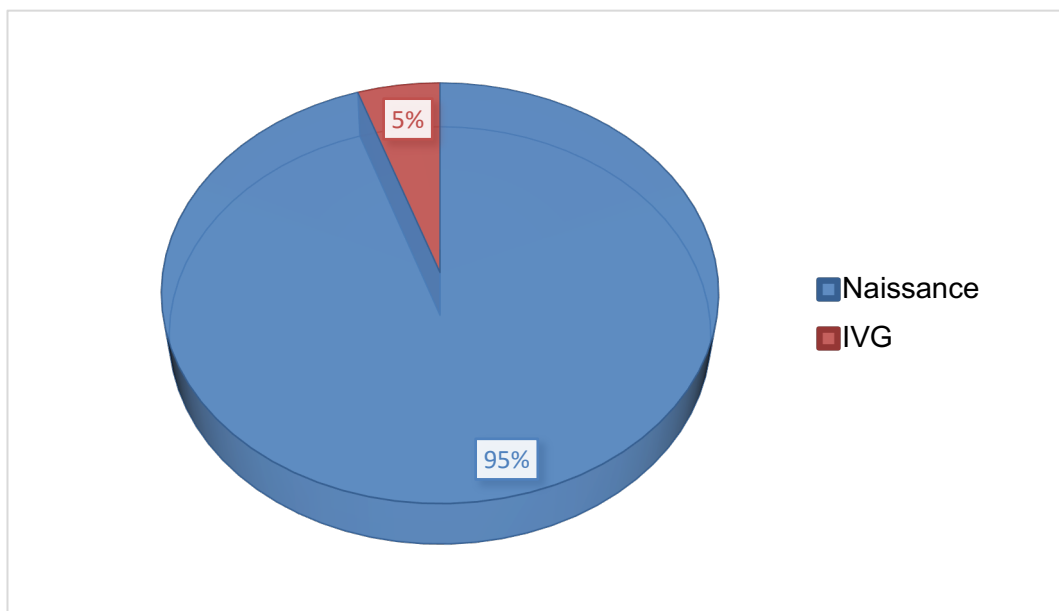


Figure 40 : Issues des grossesses étudiées (n = 19)

Sur les 19 grossesses étudiées, le plus grand nombre a abouti à la naissance d'un enfant (95 %, n = 18). Dans un cas (5 %, n = 1), une interruption volontaire de grossesse (IVG) à 8 SA a eu lieu (Figure 40).

## II.3.5. Données concernant l'accouchement

### II.3.5.1. Modalités d'accouchement

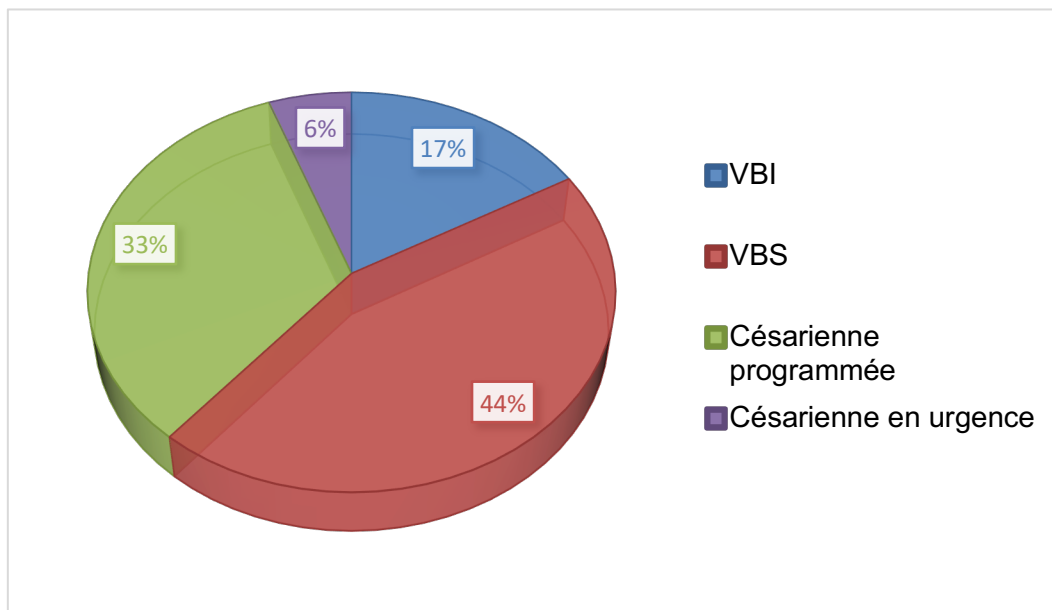


Figure 41 : Modalités d'accouchement (n = 18)

Parmi les 18 femmes qui ont accouché, la plupart l'ont fait par voie basse : spontanée (VBS) (44%, n = 8) ou instrumentale (VBI) (17 %, n = 3) (Figure 41).

Concernant le matériel utilisé pour les 3 accouchement par VBI :

- les forceps ont été utilisés dans 2 cas
- une ventouse obstétricale et des spatules ont été employés dans l'autre cas.

33 % des patientes (n = 6) ont bénéficié d'une césarienne programmée en raison de contre-indication aux efforts expulsifs. Une femme (6 %) a nécessité une césarienne en urgence.

### II.3.5.2. Terme de la grossesse

Les naissances sont considérées comme :

- A terme entre 37 et 41 SA
- Prématurées avant 37 SA
- Post terme après 41 SA

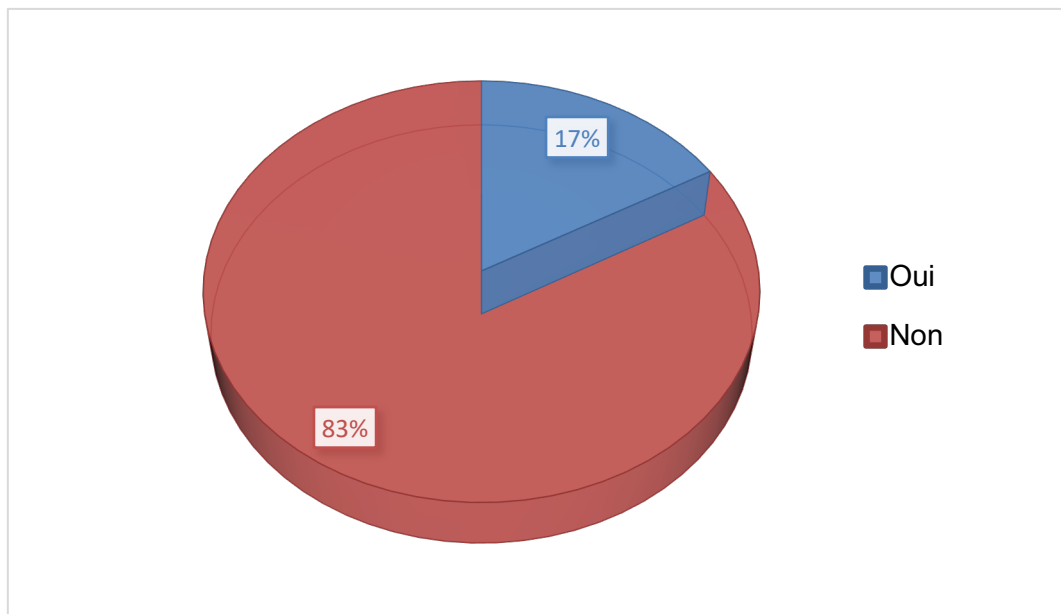


Figure 42 : L'accouchement était-il prématuré ? (n = 18)

L'accouchement est survenu à terme dans 83 % des cas (n = 15), et est survenu avant 37 SA (accouchement prématuré) dans 17 % des cas (n = 3) (Figure 42). Aucune naissance post-terme n'a été observée (Figure 42).

## II.3.6. Les nouveau-nés

### II.3.6.1. Poids et taille

- **Poids**

On définit un poids normal de naissance comme étant entre 2 600 et 4 000 g, un petit poids de naissance comme étant inférieur à 2 600 g. Un gros bébé pèse plus de 4 000 g à la naissance (122).

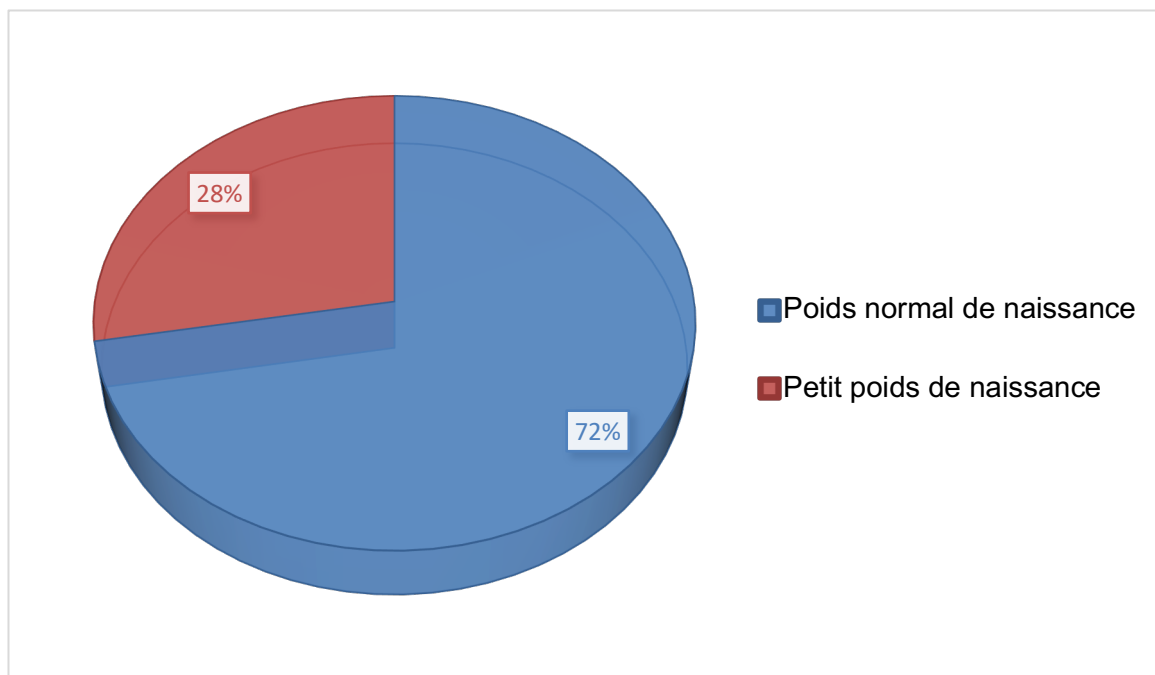


Figure 43 : Poids à la naissance (n = 18)

Parmi les 18 nouveau-nés étudiés (Figure 43):

- 13 bébés (72 %) avaient un poids normal de naissance.
- 5 bébés (28 %) présentaient un petit poids de naissance (2 000 g, 2 180 g, 2 520 g, 2 548 g, 2 550 g). 2 de ces nouveau-nés étaient des prématurés, les 3 autres étaient nés à terme.
- Il n'y avait aucun « gros bébé » (plus de 4 000 g).

- **Taille**

La taille moyenne des nouveau-nés étudiés est de 48,12 cm.

La taille moyenne des nouveau-nés en France est de 50 cm (122).

### II.3.6.2. Score APGAR (123)

Le score APGAR a été développé en 1952 par un médecin américain, Virginia Apgar. C'est une évaluation du nouveau-né à sa naissance, à qui l'on attribue une note globale, à 60 secondes puis à 5 minutes de vie, suite à l'observation et à l'évaluation de 5 paramètres (rythme cardiaque, respiration, tonus musculaire, couleur de la peau et réactivité aux stimuli).

Il existe un moyen mnémotechnique pour retenir les éléments à observer et évaluer :

**A**pparence (coloration de la peau)

**P**ouls (fréquence cardiaque)

**G**rimace (réactivité aux stimuli)

**A**ctivité (tonus musculaire)

**R**espiration

Tableau 28 : Score APGAR

Note	Battements cardiaques	Respiration	Coloration	Tonus musculaire	Réactivité aux stimuli
0	Absents	Absente	Bleue ou pâle	Nul	Nulle
1	< 100/min	Quelques mouvements spontanés	Extrémités cyanosées	Hypotonique	Grimaces
2	> 100/min	Normale	Rose	Normal	Cris

Une note est donnée pour chaque élément évalué, et le résultat total permet d'évaluer l'état de santé global du bébé. Le résultat maximal est de 10, il représente le meilleur état de santé possible pour un nouveau-né. Un score inférieur à 7 traduit une détresse.

La valeur de ce score, surtout à 5 minutes, est pronostique de la mortalité et de la morbidité néo-natale (124).

#### ○ APGAR à 1 min

Sur les 18 nouveau-nés étudiés :

- 12 ont un score APGAR de 10 à 1 minute de vie
- 4 nouveau-nés ont un score APGAR inférieur à 10 (3, 4, 6 et 8)
- Les données sont absentes pour 2 nouveau-nés

#### ○ APGAR à 5 min

Parmi les 4 nouveau-nés qui avaient un score APGAR inférieur à 10 à 1 minute de vie :

- 2 ont un score à 10 à 5 minutes de vie
- 2 autres ont un score anormal (8 et 9) à 5 minutes de vie

### II.3.6.3. Malformations

Le taux de malformations observé dans la population de nouveau-nés étudiée est de 11 % (Figure 44).

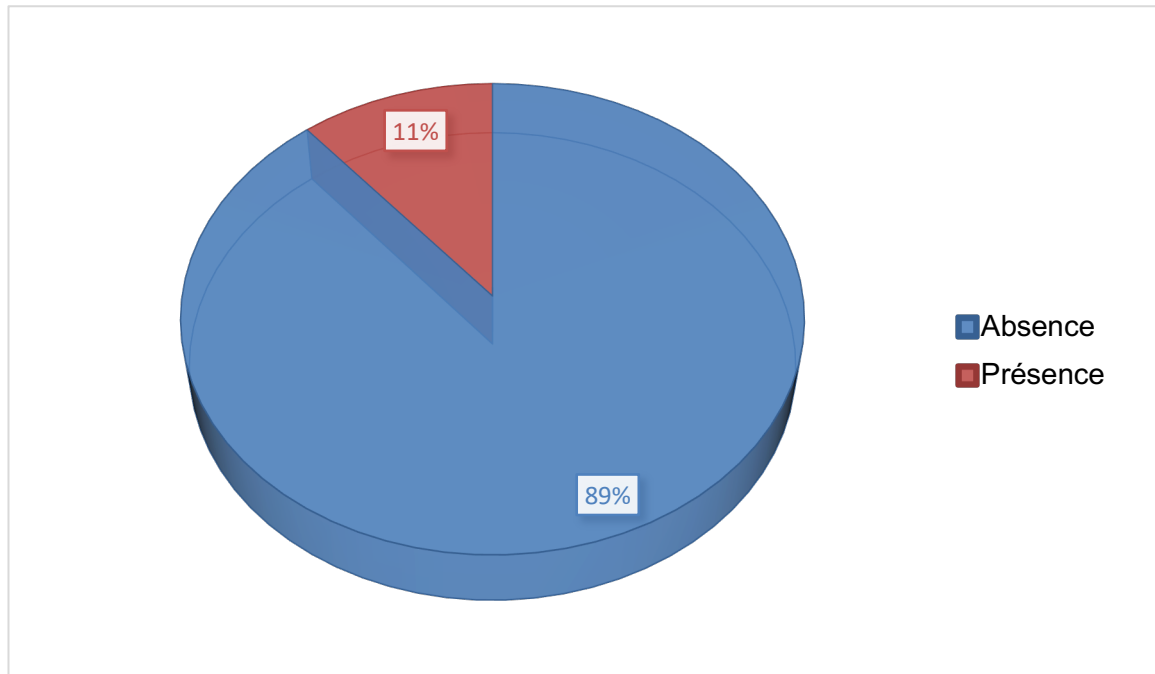


Figure 44 : Malformations chez les nouveau-nés (n = 18)

- 16 nouveau-nés sont nés sans malformations.
- 2 bébés ont présenté des malformations à la naissance :
  - Une petite fille a présenté une hernie inguinale gauche, qui a pu être opérée sans complications. La mère de cet enfant a été exposée au natalizumab au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.
  - Un petit garçon a eu un fibrochondrome sacré ainsi qu'un pied gauche en varus. Sa mère a été exposée au natalizumab au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.



### II.3.6.4. Pathologies néonatales

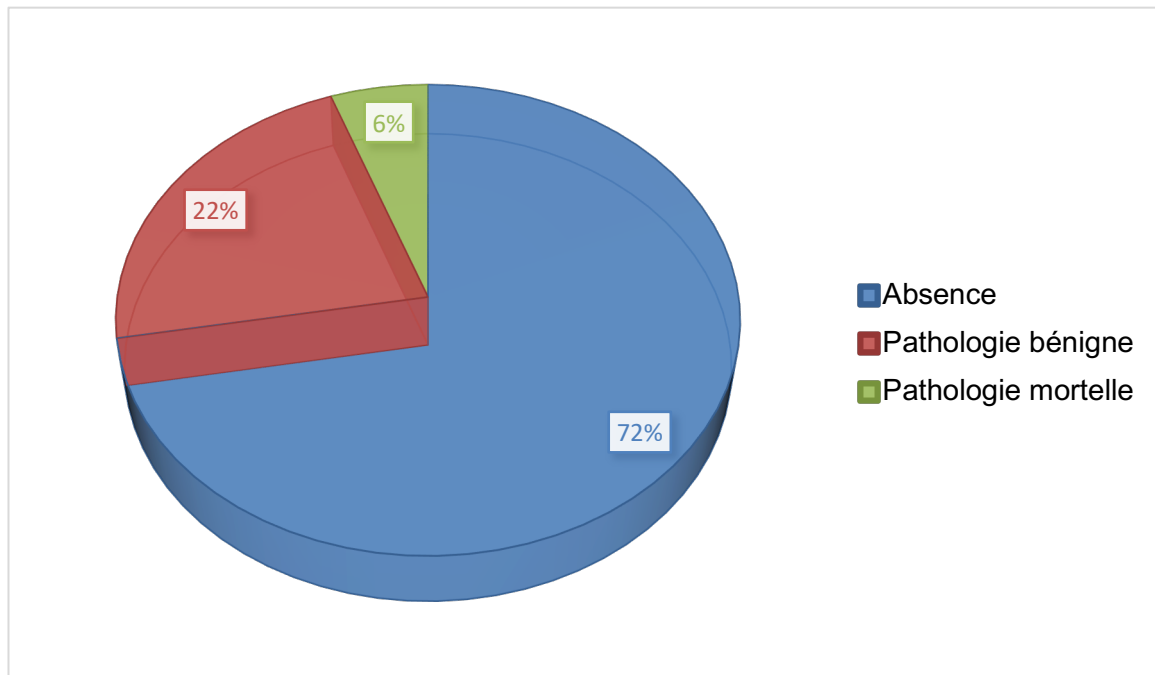


Figure 45 : Pathologies néo-natales (n = 18)

- La majorité des nouveau-nés (72 %, n = 13) n'a eu aucune pathologie néonatale (Figure 45).
- 4 nouveau-nés (22 %) ont présenté une pathologie néonatale qui n'a pas affecté leur pronostic vital et se sont résolus ultérieurement:
  - 2 bébés ont présenté un ictère du nouveau-né, les mères de ces nourrissons ont été exposées au natalizumab avant la grossesse.
  - 1 autre a présenté une anomalie du rythme cardiaque fœtal à l'expulsion. Sa mère a été exposée au natalizumab au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.
  - 1 nouveau-né a eu des troubles respiratoires nécessitant un transfert en néonatalogie. La mère de ce nourrisson a été exposée au natalizumab au 1<sup>er</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.
- 1 nouveau-né a présenté une pathologie néonatale conduisant à son décès. Il a présenté des convulsions, un syndrome de défaillance multi-viscérale ainsi qu'un œdème cérébral dans les premières heures de vie. En raison d'un pronostic neurologique sombre, l'arrêt des soins a été décidé et le nouveau-né est décédé à 12 jours de vie. Cet enfant est né de mère exposée à l'acétate de glatiramère (Copaxone®) tout au long de sa grossesse.

## II.4. Commentaires

Cette analyse des demandes de renseignement reçues par le CRPV de Limoges entre janvier 2008 et septembre 2018 a permis de faire le point sur l'activité de cette unité sur la thématique « SEP et grossesse ».

Quelques tendances en ressortent :

- Le nombre de demandes déposées augmente progressivement sur la période étudiée

Nous avons choisi de nous intéresser dans cette thèse à une période de temps donnée : de janvier 2008 à septembre 2018. Le nombre de dossiers déposés au CRPV par an a augmenté progressivement au cours de cette période, et très nettement à partir de 2015. L'année où le plus de demandes ont été déposées fut 2017. Ces chiffres sont positifs et encourageants pour le CRPV de Limoges.

- La plupart des demandes transmises étaient prospectives ou rétrospectives.

En ce qui concerne les médicaments de la SEP chez la femme enceinte, les professionnels de santé en Limousin font surtout appel au CRPV une fois que l'exposition médicamenteuse a eu lieu.

- La moyenne d'âge des femmes enceintes observée est plus élevée que celle observée dans la population générale

Selon l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), l'âge moyen auquel les femmes accouchent en France est de 30,4 ans en 2015, tous rangs de naissance confondus. Les femmes incluses dans l'étude étaient âgées en moyenne de 32,4 ans, ce qui est plus élevé que l'âge moyen des femmes enceintes en France. Même si la maladie n'affecte pas leur fertilité, les femmes atteintes de SEP peuvent rencontrer des difficultés lors de leur projet de grossesse : diminution de la libido, peur des poussées, peur d'arrêter le traitement de fond, entre autres.

- Les données concernant la consommation d'alcool et de tabac sont cohérentes, mais incomplètes

Un tiers des femmes en âge de procréer fument. Même si on note une augmentation des tentatives d'arrêt ou de diminution du tabac à l'annonce de la grossesse, 20 à 25 % des femmes enceintes fument régulièrement en France (118). La consommation de tabac au cours de la grossesse concerne dans l'étude 16 % des femmes, ce qui se rapproche des données observées dans la population générale.

La consommation d'alcool au cours de la grossesse concerne environ 10 % des femmes en France (118). Dans l'étude, aucune femme n'était concernée par la consommation d'alcool lors de sa grossesse.

Néanmoins, les données concernant la consommation d'alcool et de tabac au cours de la grossesse ne sont pas renseignées dans 37 % des dossiers. Ces données devraient être systématiquement récoltées et transmises au CRPV lors de chaque demande de renseignement, car ces substances peuvent être nocives pour l'enfant à venir.

- Concernant les antécédents personnels

La dépression est fréquente chez les personnes atteintes de SEP, elle peut apparaître tôt dans l'histoire de la maladie. Au cours de l'évolution, on estime qu'elle concernera environ 50 % des patients (120).

- Une grande majorité de dossiers concernent une exposition au natalizumab

Le traitement le plus représenté dans cette étude est le natalizumab, il concerne plus de la moitié des demandes de renseignements (63 %). On peut expliquer cela par le fait que ce soit un traitement immuno-suppresseur assez récent, pour lequel il n'y a pas encore suffisamment de données concernant son utilisation au cours de la grossesse. Le profil de sécurité des immuno-modulateurs est mieux connu, c'est peut-être pour cela que seulement 16 % des demandes concernent cette classe médicamenteuse.

- Le poids et la taille des nouveau-nés étaient en moyenne légèrement inférieurs à ceux retrouvés dans la population générale

Le poids moyen des nouveau-nés en France est de 3 400 g (122). Le poids moyen des 18 nouveau-nés étudiés est de 2 959 g.

La taille moyenne des nouveau-nés en France est de 50 cm (122), alors que la taille moyenne des nouveau-nés étudiés est de 48,12 cm.

- Le risque malformatif observé est plus élevé que celui retrouvé dans la population générale

Le risque malformatif existe pour toute grossesse, il est de 2 à 4 % (125). Le taux de malformations retrouvé (11 %) est supérieur à celui observé dans la population générale. Les malformations observées dans l'étude sont toutes survenues chez des enfants nés de mère traitée par natalizumab.

Les données ne sont pas interprétables du fait de la taille trop faible de l'échantillon. Des études à plus grande échelle seraient nécessaires pour pouvoir conclure.

Plusieurs forces et faiblesses ressortent de l'étude :

- Les +
  - o Les bonnes relations avec le service de neurologie
  - o L'augmentation du nombre de demandes au fil du temps
- Les –
  - o Le manque de données dans certains dossiers, malgré les relances
  - o Le faible nombre de dossiers
  - o La sous-notification des expositions médicamenteuses au cours de la grossesse au CRPV

## Conclusion

---

La SEP est une maladie neurologique d'origine inconnue, qui par son *sex ratio* et son âge de début, touche souvent des femmes en âge de procréer. Pour ces femmes, anticiper un désir de grossesse semble la meilleure conduite à tenir.

En cas de projet de grossesse, il faut prendre en compte les effets d'un traitement de fond sur la femme enceinte et l'enfant à venir, mais aussi les risques d'une absence de traitement.

Il est établi aujourd'hui que la grossesse n'est pas contre-indiquée en cas de SEP. En effet, il n'y a pas de risque particulier pendant la grossesse d'une femme SEP non traitée : le suivi gynécologique sera le même que pour les femmes enceintes dans la population générale, l'accouchement pourra se faire par voie basse ou par césarienne selon la décision de l'obstétricien, l'utilisation de la péridurale est possible, l'allaitement est sans risque. Les risques pour un enfant de mère SEP non traitée sont similaires à ceux observés dans la population générale.

La grossesse a un impact sur la fréquence des poussées, qui diminue significativement au 3<sup>ème</sup> trimestre, puis remonte en *post-partum*. La grossesse n'a en revanche pas d'impact sur l'évolution du handicap, le score d'invalidité EDSS peut continuer de progresser chez la femme enceinte.

Si l'on sait que la grossesse est parfaitement compatible avec la SEP, la prise en charge actuelle de la femme atteinte de SEP avec un désir de grossesse se complexifie, en raison notamment du large arsenal thérapeutique à disposition des prescripteurs. En effet, l'offre de traitements de fond de la SEP en 2018 comprend 13 molécules commercialisées dans l'indication SEP, et 5 autres utilisées hors AMM. Pour plusieurs d'entre elles, nous n'avons pas suffisamment de recul concernant leur utilisation au cours de la grossesse.

Les données des registres et des études cliniques disponibles suggèrent qu'il est possible de poursuivre un traitement immunomodulateur (IFN  $\beta$ , acétate de glatiramère) jusqu'au début de la grossesse, voire jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre, après discussion entre la patiente et son neurologue. Dans ce cas, le suivi de l'enfant à venir et du nouveau-né sera effectué par une équipe médicale informée du traitement maternel. Les données les plus récentes sont rassurantes quant au profil de risque du natalizumab, et suggèrent que son utilisation jusqu'à la conception serait possible.

Les immunosuppresseurs utilisés hors AMM dans la SEP, le fingolimod et le tériflunomide sont contre-indiqués au cours de la grossesse. Ils doivent être impérativement arrêtés avant d'envisager une conception.

Pour les autres traitements (diméthyl-fumarate, alemtuzumab, ocrélizumab, azathioprine) c'est le principe de précaution qui s'applique : on évitera leur utilisation au cours de la grossesse, sauf si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour l'enfant à venir.

Dans l'idéal, toute utilisation d'un traitement de fond de la SEP au cours de la grossesse devrait être signalée aux CRPV. Cela permettrait une amélioration des connaissances des effets de ces médicaments pendant la grossesse, que ces derniers aient eu un impact sur l'issue de celle-ci ou non. La déclaration systématique pourrait permettre d'éviter des scandales sanitaires comme celui de la Depakine®.

## Références bibliographiques

---

1. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. *Lett Neurol* 2010 ; XIV(2) : 54-8.
2. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the « treatment era ». *Nat Rev Neurol* 2015 ; 11(5) : 280.
3. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979 ; 60(3) : 189-92.
4. Debouverie M, Rumbach L, Clavelou P. Données épidémiologiques et analyse de l'offre de soins de la sclérose en plaques en France. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163(6-7) : 637-45.
5. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008 ; 71(2) : 129-35.
6. Fromont A, Moreau T. De l'épidémiologie aux hypothèses étiologiques dans la SEP : ce qui évolue. *Neurol Rev Pluridiscip En Neurol* 2012 ; 15(144) : 11-7.
7. Moreau T, Fromont A. Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France. [Internet]. Lettre de la Fondation ARSEP 2011 [cité 15 janv 2018] ; (72). Disponible sur: [https://www.arsep.org/library/media/other/la\\_lettre\\_trimestrielle/lettre\\_arsep\\_72.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/lettre_arsep_72.pdf)
8. Zalc B. Sclérose en plaques (SEP) [Internet]. INSERM [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>
9. Moreau T, Du Pasquier R, Clanet M. Sclérose en plaques. Montrouge, France : Doin ; 2017. XIV-281.
10. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011 ; 476(7359) : 214-9.
11. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis : HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 2013 ; 9 : e1003926.
12. Magy L. La sclérose en plaques. *Actual Pharm Hosp*. 2009 ; 5(19) : 14-19.
13. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005 ; 128(12) : 2899-910.
14. Trojano M, Avolio C. Epstein-Barr virus (EBV) and multiple sclerosis association: EBV has a primary or secondary role? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80(5) : 469-469.
15. Franklin GM, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis Causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology* 2003 ; 61(8) : 1032-1034.
16. Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006 ; 67(11) : 2063-5.
17. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010 ; 67(6) : 824-30.

18. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol Scand* 2015 ; 132(199) : 46-55.
19. Fleming JO, Isaak A, Lee JE, Luzzio CC, Carrithers MD, Cook TD, et al. Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2011 ; 17(6) : 743-54.
20. Neau J-P, Artaud-Uriot M-S, Lhomme V, Bounaud J-Y, Lebras F, Boissonnot L, et al. Vitamine D et sclérose en plaques. Étude prospective d'une cohorte de patients de la région Poitou-Charentes. *Rev Neurol (Paris)* 2011 ; 167(4) : 317-23.
21. Bosomworth NJ. Atténuer la carence épidémique en vitamine D. *Can Fam Physician* 2011 ; 57(1) : e1-6.
22. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006 ; 296(23) : 2832-8.
23. Li J, Johansen C, Brønnum-Hansen H, Stenager E, Koch-Henriksen N, Olsen J. The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology* 2004 ; 62(5) : 726-9.
24. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003 ; 61(8) : 1122-4.
25. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009 ; 73(19) : 1543-50.
26. Gianfrancesco MA, Barcellos LF. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *J Neurol Neuromedicine* 2016 ; 1(7) : 1-5.
27. Walker AM. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344(5).
28. Brodin M. Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux (Paris - 9 novembre 2004) : rapport d'orientation de la commission d'audition (finalisé et rendu public le 24 novembre 2004) - Audition publique [Internet]. La documentation française. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000586/index.shtml>
29. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, Cofield SS, Cutter G, Fox R, et al. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology* 2018 ; 90(1) : e1-11.
30. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86(1) : 26-31.
31. Banati M, Csecsei P, Koszegi E, Nielsen HH, Suto G, Bors L, et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur J Neurol* 2013 ; 20(11) : 1492-5.
32. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, Nikolakaki H, Spanaki C, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology* 2012 ; 78(22) : 1728-35.

33. Gros A, Tricaud N. L'image de la semaine: «La myéline, enveloppe protectrice des neurones» [Internet]. CNRS Le journal. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/nos-blogs/aux-frontieres-du-cerveau/limage-de-la-semaine-la-myeline-enveloppe-protectrice-des>
34. Sclérose en plaques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>
35. Guide ALD - Sclérose en Plaques [Internet]. HAS 2006 [cité 11 janv 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024\\_sclerose-guide\\_sans\\_lap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf)
36. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 ; 69(2) : 292-302.
37. Créange A. La sclérose en plaques: pour le médecin généraliste. Paris : Lavoisier ; 2012.
38. Rumbach L. Les échelles d'évaluation de la SEP [Internet]. ARSEP ; [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: [https://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/echelles\\_evaluation\\_sept2010.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/echelles_evaluation_sept2010.pdf)
39. Vukusic S. Sclérose en plaques et grossesse. *Lett Neurol* 2012 ; 16(6).
40. Kelmon J. How long does it take to get pregnant? [Internet]. BabyCenter. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.babycenter.com/how-long-does-it-take-to-get-pregnant>
41. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2006 ; 12(2) : 209-14.
42. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2014 ; 20(6) : 739-46.
43. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2006 ; 27(4) : 231-9.
44. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83(8) : 796-802.
45. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004 ; 127(6) : 1353-60.
46. Jonville-Béra A-P, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson. 2012. (Pratique en gynécologie obstétrique).
47. Méthylprednisolone - Grossesse et allaitement [Internet]. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2017 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=663](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=663)

48. Chofflon M, Lalive. Sclérose en plaques et grossesse. Rev Médicale Suisse 2009 ; 5 : 936-40.
49. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. BMC Neurol 2012 ; 12 : 165.
50. développement O mondiale de la santé D santé et, Staff WHO, Organization WH. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. World Health Organization ; 2003. 41 p.
51. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Arch Neurol 2009 ; 66(8) : 958-63.
52. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Eleventh edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017. 1646 p.
53. Pillon F, Couic Marinier F. Guide de prescription chez la femme enceinte prescrire ou proscrire un traitement médicamenteux? Paris: Vernazobres-Gregg ; 2012.
54. Masson E. La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016 [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/1034175>
55. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon bêta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 ; 82(12) : 1344-50.
56. Synthèse d'avis de la commission de la transparence: AVONEX et REBIF, BETAFERON et EXTAVIA (interférons bêta) et COPAXONE (acétate de glatiramère), immunomodulateurs. Progrès thérapeutique modéré dans la sclérose en plaques. [Internet]. HAS. 2010 [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese\\_davis\\_\\_sep\\_if\\_beta\\_copaxone.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese_davis__sep_if_beta_copaxone.pdf)
57. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 2007 ; 61(4) : 300-6.
58. Résumé des caractéristiques du produit - BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64488861>
59. Résumé des caractéristiques du produit - AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml, solution injectable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62493653>
60. Résumé des caractéristiques du produit - REBIF 44 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68975699>



61. Résumé des caractéristiques du produit- EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64851088>
62. Résumé des caractéristiques du produit - PLEGRIDY 63 ou 94 microgrammes, solution en seringue préremplie [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 7 mars 2018]. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135858/anx\\_135858\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135858/anx_135858_fr.pdf)
63. Résumé des caractéristiques du produit - COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. Base de données publique du médicament. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67611486&typedoc=R>
64. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007 ; 79 : 537-70.
65. Résumé des caractéristiques du produit - TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67104351>
66. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence de la HAS - Tecfidera [Internet]. 2014 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/tecfidera\\_sapub\\_ct13005.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/tecfidera_sapub_ct13005.pdf)
67. Résumé des caractéristiques du produit - AUBAGIO 14 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62160702>
68. Résumé des caractéristiques du produit - TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68722564>
69. Tysabri : Guide de prescription pour la prise en charge des patients présentant une sclérose en plaques et traités par Tysabri [Internet]. Biogen. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.biogen-france.fr/fr\\_FR/therapies/multiple-sclerosis/tysabri.html](https://www.biogen-france.fr/fr_FR/therapies/multiple-sclerosis/tysabri.html)
70. Durrieu G, Dardonville. Bulletins d'Informations de Pharmacologie (BIP31) - numéro 23 [Internet]. 2016 [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202016,%2023,%20\(3\),%2031-45.pdf](https://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202016,%2023,%20(3),%2031-45.pdf)
71. Résumé des caractéristiques du produit - LEMTRADA 12 mg, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160621135036/anx\\_135036\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160621135036/anx_135036_fr.pdf)
72. Louapre C, Maillart É, Papeix C, Lubetzki C. Nouveautés thérapeutiques et stratégies émergentes dans la sclérose en plaques. *Médecine/Sciences*. 2013 ; 29(12) : 1105-10.
73. Résumé des caractéristiques du produit - OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004043/WC500241124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf)

74. Lemke C. Autorisation de l'Ocrevus, un espoir pour les malades de la sclérose en plaques [Internet]. L'Usine Santé. 13 janv 2018 [cité 1 févr 2018]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/autorisation-de-l-ocrevus-un-espoir-pour-les-malades-de-la-sclerose-en-plaques.N637233>
75. Résumé des caractéristiques du produit - GILENYA 0,5 mg, gélule [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60728597>
76. Résumé des caractéristiques du produit - ELSEP 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64562169&typedoc=R>
77. Bernard-Valnet R, Blotti D, Averseng-Peureaux D, Lebrun C, Brassat D. Évaluation rétrospective de l'utilisation du rituximab dans les formes progressives de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2016 ; 172 : A90-1.
78. Médicaments sous surveillance renforcée - [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0)
79. Résumé des caractéristiques du produit - MAVENCLAD 10 mg comprimés [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 14 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004230/WC500234561.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004230/WC500234561.pdf)
80. Autret-Leca E, Cissoko H, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Bera AP. Evaluation du risque médicamenteux chez la femme en âge de procréer. *Réal En Gynécologie-Obstétrique* 2008 ; 134 : 1-8.
81. Carnegie Stage Comparison [Internet]. Embryology [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie\\_Stage\\_Comparison](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stage_Comparison)
82. Schardein JL. Chemically induced birth defects. 3rd ed., and expanded. New York: Marcel Dekker; 2000. 1109 p.
83. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2011 ; 17(4) : 423-30.
84. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, Thorp JM, Albano JD, Rametta MJ. Final results from the Betaseron (interferon  $\beta$ -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 2014 ; 4(5) : e004536.
85. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010 ; 75(20) : 1794-802.
86. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012 ; 5(5) : 247-53.

87. Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA, Carra A, Schaerer KD, Aguayo A, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013 ; 115(2) : 154-9.
88. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology* 2012 ; 79(11) : 1130-5.
89. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2016 ; 22(6) : 801-9.
90. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon  $\beta$ -1a into human breastmilk. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med* 2012 ; 7(2) : 123-5.
91. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012 ; 12 : 124.
92. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, et al. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care* 2018 ; 20(1) : 9-14.
93. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther* 2015 ; 4(2) : 93-104.
94. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 2014 ; 3(2) : 133-8.
95. Karageorgiou C, Kargadou A, Giannouli E, Athanasouli A, Kalamatas T. Pregnancy Outcome and Teriflunomide Treatment Exposure for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis A 4 year follow up. *Neurology* 2017 ; 88(suppl. 16) : 1-359
96. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016 ; 16 : 150.
97. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2011 ; 17(8) : 958-63.
98. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2015 ; 21(2) : 198-205.
99. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moidola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology* 2018 ; 90(10) : e823-31.
100. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014 ; 71(7) : 891-5.

101. Proschmann U, Thomas K, Thiel S, Hellwig K, Ziemssen T. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2017 ; 1352458517728813.
102. McCombe P, Achiron A, Brinar V, Margolin DH, Palmer J, Oyuela P. Pregnancy outcomes in the alemtuzumab MS clinical development program. *Mult Scler* 2015 ; 21 : 821 - 2.
103. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 (2) : 208 -15.
104. Wormser D, Engel P, Hahn K, Bader-Weder S, Didden E-M, Evershed J, et al. Design of the Ocrelizumab Pregnancy Registry to Assess Maternal, Fetal and Infant Outcomes in Women With Multiple Sclerosis Who Were Exposed to Ocrelizumab During, or Within 6 Months Before, Pregnancy (P4.367). *Neurology* 2018 ; 90 (15 Supplement) : P4.367.
105. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014 ; 82(8) : 674-80.
106. Navardi S, Sahraian MA. A case of dextrocardia following maternal exposure to generic Fingolimod during the first trimester of pregnancy. *Mult Scler Relat Disord* 2018 ; 21 : 69-70.
107. Le Page E, Leray E, Edan G, French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2011 ; 17(7) : 867-75.
108. Frau J, Coghe G, Casanova P, Sardu C, Lorefice L, Fenu G, et al. Pregnancy planning and outcomes in patients with multiple sclerosis after mitoxantrone therapy: a monocentre assessment. *Eur J Neurol* 2018 ; 25(8) : 1063-8.
109. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011 ; 117(5) : 1499-506.
110. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>
111. Patti F, Messina S, D'Amico E, Lo Fermo S, Zappia M. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis patients previously treated with cyclophosphamide. *Acta Neurol Scand* 2014 ; 130(4) : e41-44.
112. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* [Internet]. 24 août 2016 [cité 20 sept 2018] ; 16(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995778/>
113. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Thérapie* 2016 ; 71(2) : 129-34.
114. Histoire de la pharmacovigilance [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/category/histoire-de-la-pharmacovigilance/>
115. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments. *Perspect Polit OMS Sur Médicaments* 2004 ; 9 : 1-6.

116. Champ d'application [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Champ-d-application/\(offset\)/2#paragraph\\_9528](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Champ-d-application/(offset)/2#paragraph_9528)
117. Rôle du CRPV [Internet]. PharmacoVigilance Centre régional de Champagne-Ardenne [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/role-du-crpv/>
118. Baromètre santé 2017. Alcool et tabac. [Internet]. INPES. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildocFB.asp?numfiche=1859>
119. Classement mondial des pays selon leur QI moyen [Internet]. Brainstats [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://iq-research.info/fr/average-iq-by-country>
120. Vermersch P. Sclérose en plaques et dépression : directement liée aux lésions cérébrales ? [Internet]. Neurologies 2012 [cité 20 oct 2018] ; 15(145). Disponible sur: [https://neurologies.fr/files/2012/04/NE145\\_P64A68.pdf](https://neurologies.fr/files/2012/04/NE145_P64A68.pdf)
121. Le disque de calcul de l'indice de masse corporelle chez l'adulte [Internet]. INPES. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/50000/pdf/docIMCAd.pdf>
122. Bébé : poids, taille et examens de la première semaine [Internet]. Périnatalité [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.perinat-france.org/article/b%C3%A9b%C3%A9-poids-taille-et-examens-de-la-premi%C3%A8re-semaine>
123. Score d'Apgar. [Internet]. Wikipédia 2018 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Score\\_d%27Apgar&oldid=149327831](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Score_d%27Apgar&oldid=149327831)
124. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *The Lancet* 2014 ; 384(9956) : 1749-55.
125. Elefant E, Vauzelle C, Cournot M-P, Assari F. Médicaments et grossesse. *Médecine Thérapeutique* 2007 ; 13(6) : 403–410.

## Annexes

---

Annexe 1. Carte patient Tysabri® .....	179
Annexe 2. Formulaire patient à l'instauration du traitement par Tysabri®.....	180
Annexe 3. Fiche interne du CRPV de Limoges « Suivi de grossesse » .....	181
Annexe 4. Fiche interne du CRPV de Limoges « Issue de grossesse » .....	183
Annexe 5. Saisie des données dans la base informatique interne du CRPV de Limoges ...	185
Annexe 6. Page d'accueil lors de la saisie des données dans la base nationale Terappel .	186
Annexe 7. Fiche d'appel dans la base nationale de données Terappel .....	187

## Annexe 1. Carte patient Tysabri®

2016/06-TYS-FR-0025



### CARTE PATIENT



Nom du patient : .....

Médecin neurologue traitant :

Nom : .....

Téléphone : .....

Date de début de traitement par TYSABRI® : ...../...../.....

*Cette carte contient d'importantes informations sur la sécurité d'utilisation de TYSABRI® ; vous devez en prendre connaissance avant de commencer le traitement et les garder à l'esprit au cours et après l'arrêt du traitement par TYSABRI®.*

- **Montrez** cette carte à tous les médecins en charge de votre traitement et pas uniquement à votre neurologue.
- **Lisez** attentivement la notice de TYSABRI® avant de débuter votre traitement.
- **Conservez** cette carte avec vous pendant toute la durée de votre traitement par TYSABRI® et pendant 6 mois après administration de la dernière dose de TYSABRI® car des effets secondaires peuvent se produire même après l'arrêt du traitement par TYSABRI®.
- **Discutez de votre traitement et montrez** cette carte à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant. Ceux-ci pourraient constater des symptômes liés à la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) que vous pourriez ne pas remarquer, tels que des changements d'humeur ou de comportement, des trous de mémoire, des difficultés d'élocution ou de communication. Vous devez continuer à rester vigilant sur l'apparition de symptômes qui pourraient survenir jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par TYSABRI®.
- **Informez immédiatement** votre médecin de toute grossesse en cours, suspectée ou envisagée.

#### AVANT DE DÉBUTER LE TRAITEMENT PAR TYSABRI®

- Vous ne devez pas être traité par TYSABRI® si vous présentez un trouble grave de votre système de défense immunitaire.

#### AU COURS DU TRAITEMENT PAR TYSABRI®

Au cours du traitement par TYSABRI® vous ne devez prendre aucun autre traitement de fond pour traiter votre sclérose en plaques (SEP).

##### Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

- Des cas d'infection cérébrale rare appelée LEMP ont été rapportés chez des patients traités par TYSABRI®. Cette infection peut entraîner un handicap sévère ou le décès.
- Le risque de développer une LEMP augmente avec la durée de traitement, en particulier au-delà de 2 ans.

- Les symptômes de LEMP peuvent être semblables à une poussée de SEP. Ils se développent généralement plus lentement (sur plusieurs jours ou semaines) que ceux associés à une poussée de SEP. Par conséquent, si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez de nouveaux symptômes, au cours du traitement par TYSABRI® ou dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par TYSABRI®, il est très important d'en parler à votre médecin dès que possible.
- Ces symptômes peuvent être : un changement d'humeur ou de comportement, des trous de mémoire, des difficultés d'élocution ou de communication, une faiblesse d'une partie du corps, des troubles visuels ou tout trouble neurologique nouveau et inhabituel.

- La prise en charge de la LEMP nécessite l'arrêt du traitement et son élimination du sang grâce à des échanges plasmatiques. Chez les patients ayant développé une LEMP, une réaction inflammatoire sévère appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) survient généralement quelques jours à quelques semaines après le traitement de la LEMP lorsque TYSABRI® a été éliminé de l'organisme. L'IRIS peut se traduire par des symptômes variables dont notamment une détérioration de la fonction cérébrale.

#### Infections graves

- D'autres infections graves peuvent aussi survenir sous TYSABRI®. Prévenez votre médecin dès que possible si vous pensez avoir une infection grave. Les symptômes d'infections comportent les signes suivants : fièvre inexplicable, diarrhée sévère, essoufflement, vertiges prolongés, céphalées, nuque raide, perte de poids, lassitude.

#### Troubles hépatiques (atteinte du foie)

- Signalez immédiatement à votre médecin tout signe évocateur d'éventuels troubles hépatiques :
  - jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux),
  - urines anormalement foncées.

## Annexe 2. Formulaire patient à l'instauration du traitement par Tysabri®

### Formulaire destiné à l'information du patient/de la patiente au moment de l'instauration de TYSABRI® (natalizumab)

Avant de commencer un traitement par TYSABRI®, vous devez :

- Prendre connaissance de la brochure intitulée "INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT" qui vous aura été remise par votre neurologue. Dans cette brochure, vous trouverez une Carte patient relative à la sécurité d'utilisation du médicament ainsi que la notice : information de l'utilisateur.
- Discuter avec votre neurologue des bénéfices que vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques qui lui sont associés, **en particulier le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).**

#### [DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

Je soussigné(e)..... Né(e) le :

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur .....

[nom et adresse du médecin] .....

Cachet du médecin

des risques liés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

- La LEMP est une infection cérébrale rare qui a été observée chez des patients traités par TYSABRI® et peut entraîner un handicap sévère ou le décès. La LEMP est liée à une prolifération incontrôlée d'un virus (appelé virus JC) dans le cerveau. Le virus JC est un virus banal qui infecte de nombreuses personnes mais ne cause généralement pas de maladie. La raison de cette prolifération chez certains patients traités par TYSABRI® n'a pas pu être expliquée.

- Trois facteurs augmentent le risque de LEMP avec TYSABRI® :

- si vous avez des anticorps anti-virus JC dans le sang. Ces anticorps sont un signe indiquant que vous avez été infecté(e) par le virus JC,
- la durée du traitement par TYSABRI®, en particulier au-delà de 2 ans de traitement,
- si vous avez reçu précédemment un traitement par immunosuppresseur (un médicament qui affaiblit le système immunitaire de votre corps).

- Votre neurologue pourra discuter avec vous du risque potentiel de développer une LEMP avant de commencer le traitement par TYSABRI®.

- Votre neurologue pourra vous prescrire une analyse de sang pour détecter la présence éventuelle d'anticorps anti-virus JC avant de commencer le traitement par TYSABRI®. Il pourra renouveler l'analyse régulièrement pour vérifier qu'il n'y a pas eu de changement pendant le traitement par TYSABRI®. Le risque de LEMP est plus élevé si vous présentez tous les facteurs de risque mentionnés plus haut ou si vous n'avez pas pris de médicament immunosuppresseur avant de commencer le traitement par TYSABRI®, que vous avez un taux élevé d'anticorps anti-virus JC et que vous êtes traité(e) par TYSABRI® depuis plus de deux ans. Si vous présentez un risque élevé de LEMP, vous bénéficierez d'un suivi plus rapproché par votre neurologue.

- Vous devez discuter avec votre neurologue afin de déterminer si TYSABRI® est le traitement le plus adapté pour vous avant de le commencer, et également après 2 ans de traitement.

- Chez les patients traités par TYSABRI® ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP lorsque TYSABRI® est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Conservez la brochure "INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT" car elle pourra vous apporter des informations importantes tout au long de votre traitement.

Montrez la Carte patient à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant.

En signant ce présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris les risques associés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

**Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de TYSABRI®.**

Fait à ..... Le

Signature du patient /de la patiente

Signature du neurologue

(Remettre un exemplaire au patient /à la patiente qui le conservera dans son carnet de suivi et conserver obligatoirement l'autre dans le dossier médical)

Mai 2016



### Annexe 3. Fiche interne du CRPV de Limoges « Suivi de grossesse »

Cachet du correspondant

Centre Régional de Pharmacovigilance  
CHU Dupuytren  
2 avenue Martin Luther-King  
87 042 Limoges cedex

#### SUIVI DE GROSSESSE

Nos réf :

Nom de la patiente :

Prénom :

Date de  
naissance :

Antécédents : familiaux

personnels

Date des dernières règles :

Date de début de la grossesse :

Date prévue de l'accouchement :

Assistance médicale à la procréation : oui  non

Tabac :

Alcool :

Drogues :

Nombre de grossesses antérieures :

Naissance(s) normale(s)

Fausse(s) couche(s)

Grossesse(s) extra-utérine(s)

Mort(s) fœtale(s) *in utero*

Interrupt. volontaire(s) de grossesse

Interrupt. médicale(s) de grossesse

Naissance(s) anormale(s)  pourquoi :

TSVP →

## **EXPOSITIONS**

Pour chacune d'elle :

Type (médicament, infection, radiations, produits chimiques...) :

Indication :

Nature (thérapeutique, exposition accidentelle, usage détourné...) :

Dose :

Date et durée de l'exposition :

Lieu prévu de l'accouchement :

Autres traitements :

---

Feuille à retourner au

Centre Régional de Pharmacovigilance  
Hôpital Dupuytren  
87042 Limoges Cedex  
(Tél. 05-55-05-61-40)

#### Annexe 4. Fiche interne du CRPV de Limoges « Issue de grossesse »

Cachet du correspondant

Centre Régional de Pharmacovigilance  
CHU Dupuytren  
2 avenue Martin Luther-King  
87 042 Limoges cedex

### ISSUE DE GROSSESSE

Nos Réf. :

Nom de la patiente :

Date de naissance :

Prénom :

### EVOLUTION/ACCOUCHEMENT

Commentaire concernant la grossesse :

Traitement poursuivi pendant la grossesse :

Accouchement, date et lieu :

prématuré  à terme

voie basse  césarienne

instrumentale ?

TSVP →

## NOUVEAU-NE

Sexe : F

M

Nom de famille si différent de celui de la mère :

Poids :

Taille :

Périmètre crânien :

Apgar :

Malformation :

Pathologie néonatale :

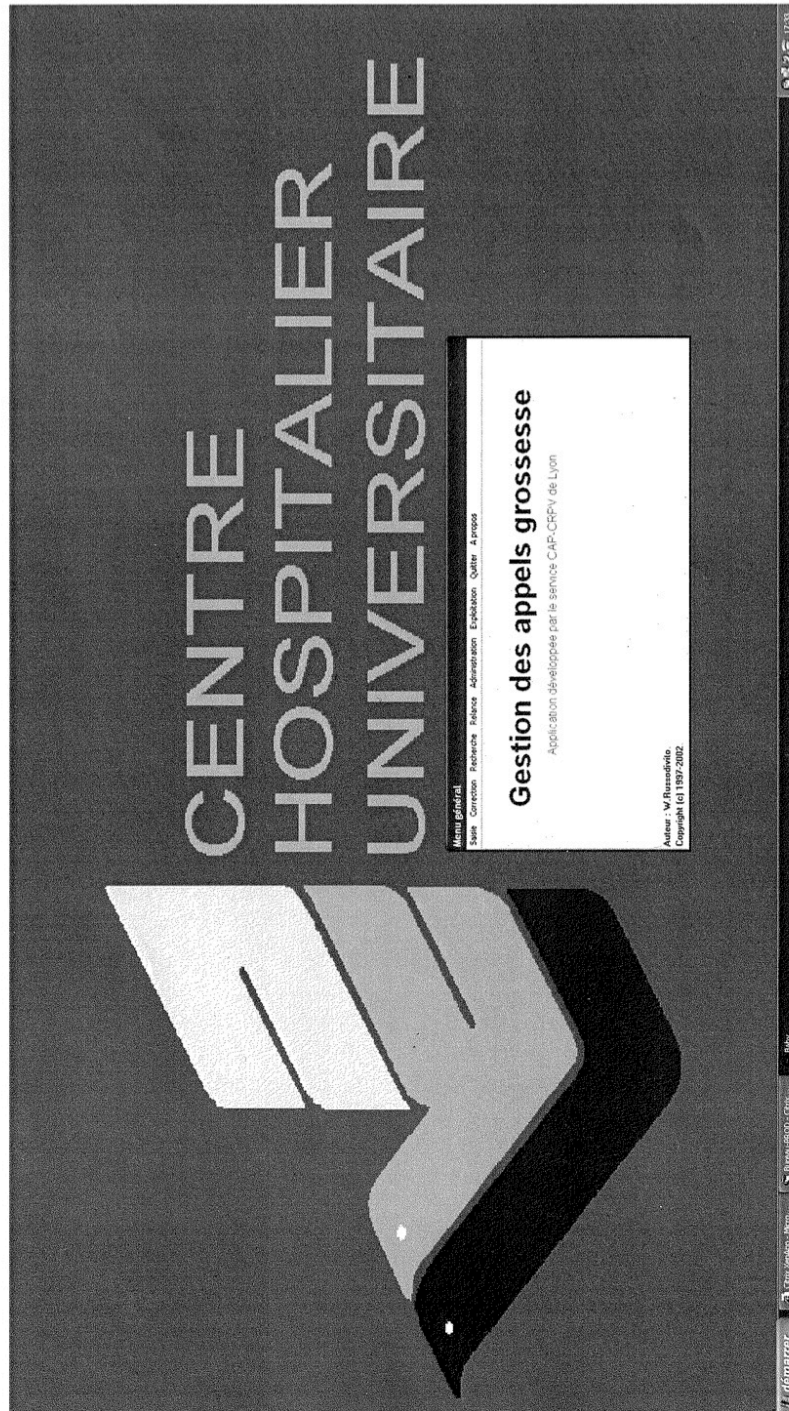
---

Feuille à retourner au

Centre Régional de Pharmacovigilance  
Hôpital Dupuytren  
87042 Limoges Cedex  
(Tél. 05-55-05-67-43)



Annexe 6. Page d'accueil lors de la saisie des données dans la base nationale Terappel



Annexe 7. Fiche d'appel dans la base nationale de données Terappel

<b>APPEL N°</b>	
Date d'appel :	Motif de l'appel :
Appel relancé :	Nombre de relance(s) effectuée(s) :
Exposition non-tératogène :	
<b>Patiente</b> : Nom :	Age :
Nbre grossesses antérieures :	dont FCS :
Tabac :	Alcool :
<b>Exposition</b> :	Terme :
	Indication :
	Posologie :
	De à Et de à
<b>Sexe</b> :	Poids :
Taille :	Péri. crânién :
Malformation :	Patho. néona. :
APGAR (1mn) :	APGAR (5 mn) :

19/06/2018 18:06:02

Evolution : D.R.A. :	Terme :	Type d'accouchement :	Modalité d'accouchement :	APPEL N°
<b>Commentaires :</b>				



## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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.

## **Les traitements de fond de la sclérose en plaques chez la femme enceinte : état des lieux des demandes de renseignements reçues par le centre régional de pharmacovigilance de Limoges entre janvier 2008 et septembre 2018**

---

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique de l'adulte jeune, souvent diagnostiquée entre 20 et 40 ans. Plus de deux tiers des patients souffrant de SEP sont des femmes ; cette pathologie touche de nombreuses femmes en âge de procréer. La grossesse chez la femme atteinte de SEP n'influence pas l'évolution du handicap, mais a un effet sur le risque de poussées. Lors d'une grossesse, la fréquence des poussées diminue graduellement, mais remonte en post-partum à un taux supérieur à celui de l'année précédant la grossesse. Ces fluctuations se neutralisent, et il est établi aujourd'hui que les femmes atteintes de SEP peuvent être enceintes et mener à bien un projet de maternité. De nombreux médicaments agissant sur la maladie ont été mis sur le marché ces vingt dernières années, et leurs effets bénéfiques sur l'évolution de la SEP doivent être contrebalancés avec les risques potentiels pour l'enfant à venir. La gestion du traitement de fond est une question très importante à se poser en prévision d'une grossesse. Quel est le traitement de fond de la SEP le plus adapté à la femme enceinte ? Quels sont les risques à craindre pour l'enfant à venir ? Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges peut aider à répondre à ce type de questions, aider à la prescription avant une grossesse, et évaluer les risques liés à une exposition médicamenteuse. Les réponses apportées par le CRPV aux demandes de renseignement qui lui sont adressées permettent d'améliorer continuellement la prise en charge des femmes atteintes de SEP enceintes ou avec un projet de grossesse.

---

Mots-clés : sclérose en plaques, grossesse, traitements, pharmacovigilance

## **Multiple sclerosis treatments in pregnant women : assessment of the requests received by the pharmacovigilance regional center of Limoges between January 2008 and September 2018**

---

Multiple sclerosis (MS) is a neurological disease of young adults, often diagnosed between the ages of 20 and 40 years old. More than two-thirds of MS patients are women ; this pathology affects many women of childbearing age. Pregnancy in women with MS does not influence the course of disability, but has an effect on the risk of relapses. During pregnancy, the frequency of relapses gradually decreases, but rises postpartum at a rate higher than the year preceding pregnancy. These fluctuations gradually neutralize, and it is now established that women with MS can be pregnant and carry out a maternity project. Many disease-modifying drugs (DMDs) have been marketed in the last 20 years, and their beneficial effects on the course of MS have to be balanced with the potential risks to the unborn child. Management of DMDs is a very important issue to consider in anticipation of pregnancy. What is the best DMD for pregnant women? What are the risks for the child to come? The regional pharmacovigilance center (CRPV) of Limoges can help to answer these questions, help prescribe treatments before pregnancy, and evaluate the risks related to drug exposure. The answers provided by the CRPV to the requests received make it possible to continually improve the care of women with MS who are pregnant or plan a future pregnancy.

---

Keywords : multiple sclerosis, pregnancy, treatments, pharmacovigilance

