

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 18 décembre 2019

Par

Florian BRUGET

Né(e) le 18 octobre 1994 à Brive la Gaillarde

Rapport bénéfice risque de l'utilisation du Natalizumab chez la femme enceinte présentant une sclérose en plaque

Thèse co-dirigée par Claire DEMIOT et Alexis MONTCUQUET

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Maître de Conférence.....Présidente

Mme Claire DEMIOT, Maître de Conférence.....Juge

M. Alexis MONTCUQUET Docteur en Neurologie.....Juge

Mme. Béatrice ARNAUD, Docteur en Pharmacie.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 18 Décembre 2019

Par Florian BRUGET

Né(e) le 18 Octobre 2019 à Brive la Gaillarde

Rapport bénéfice risque de l'utilisation du natalizumab chez la femme enceinte présentant une sclérose en plaques

Thèse co-dirigée par Claire DEMIOT et Alexis MONTCUQUET

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Maître de Conférence Présidente

Mme Claire DEMIOT, Maître de Conférence.....Juge

Mr. Alexis MONTCUQUET Docteur en Neurologie.....Juge

Mme. Béatrice ARNAUD, Docteur en Pharmacie.....Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET 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 (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Remerciements

À ma directrice de thèse, Mme DEMIOT Claire, maître de conférences en pharmacologie à la faculté de pharmacie de Limoges. Je vous suis reconnaissant d'avoir pris le temps d'encadrer cette thèse et de m'avoir guidé dans la rédaction de celle-ci.

À mon codirecteur de thèse, M. MONTCUQUET Alexis, neurologue au CHU Dupuytren à Limoges. Je vous remercie pour votre engagement, votre disponibilité et vos conseils. Merci pour vos corrections toujours pertinentes qui m'ont grandement aidées dans la rédaction de ce travail.

À ma présidente de jury, Mme POUGET Christelle, maître de conférences en chimie organique et thérapeutique à la faculté de pharmacie de Limoges. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette soutenance de thèse.

À mon maître de stage, Mme ARNAUD Beatrice, titulaire de la pharmacie de Beaune à Limoges. C'est avec une grande reconnaissance que je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour tous vos conseils et enseignements que vous et votre équipe m'avez prodigués pendant cette année passée à vos côtés.

À M. COURSELAUD Gilbert, titulaire de la pharmacie du boulevard à Brive. Merci de m'avoir initié à cette belle profession qu'est la nôtre. Vous m'avez transmis tout l'amour que vous portez à ce métier, c'est grâce à vous que j'en suis là maintenant.

À mes parents, merci de votre soutien au quotidien. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

À ma famille qui m'a permis d'y arriver grâce à son amour et ses encouragements

À ma meilleure amie Elisa, ces cinq années auront été animées. J'espère qu'elles n'étaient que le début d'une aventure encore plus grande. Merci pour tous ces moments partagés et toutes les fois où j'ai eu besoin de ton soutien, je ne les oublierai pas. Je te souhaite le meilleur pour tout ce qui t'attend dans le futur.

À mon ami d'enfance Jonathan, nous avons fait du chemin depuis les bancs de notre école maternelle. Merci d'être à mes côtés depuis si longtemps, tu es devenu comme un frère pour moi. Je te souhaite plein de réussite dans ta vie et bon courage pour tes projets.

À Ophélie, cette dernière année n'aura pas été de tout repos, mais nous touchons au but ! Merci de ton soutien dans l'écriture de cette thèse, tu sais mieux que quiconque les galères par lesquelles je suis passé. Je te souhaite le meilleur pour ta vie future.

À mes amis devenus pharmaciens, on y est arrivé ! Merci d'avoir rendu mes années étudiantes inoubliables. Je vous souhaite plein de réussite dans votre carrière.

À mes amis bientôt médecins, je suis si content de vous avoir rencontrés. Je vous souhaite bon courage pour les années qui arrivent.

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/>



Table des matières

Liste des enseignants.....	4
Remerciements.....	7
Droits d'auteurs.....	8
Table des matières.....	9
Table des illustrations.....	11
Table des tableaux.....	12
Liste des abréviations.....	13
I. Introduction.....	14
II. Généralités.....	15
II.1. Sclérose en plaques.....	15
II.1.1. Histoire de la maladie.....	15
II.1.2. Épidémiologie.....	16
II.1.3. Physiopathologie.....	19
II.1.4. Étiologie.....	20
II.1.4.1. Facteurs génétiques.....	20
II.1.4.2. Facteurs environnementaux.....	22
II.1.4.2.1. Exposition virale.....	22
II.1.4.2.2. Tabagisme.....	22
II.1.4.2.3. Ensoleillement.....	22
II.1.4.2.4. Vitamine D.....	23
II.1.4.2.5. Hormones sexuelles.....	24
II.1.4.2.6. Autres facteurs.....	25
II.1.5. Symptômes.....	25
II.1.6. Diagnostic.....	26
II.1.7. Évolution de la maladie.....	29
II.1.8. Traitements.....	31
II.1.8.1. Traitements de fond.....	31
II.1.8.1.1. Interféron β	32
II.1.8.1.2. Acétate de glatiramère.....	32
II.1.8.1.3. Tériflunomide.....	32
II.1.8.1.4. Diméthyl fumarate.....	33
II.1.8.1.5. Fingolimod.....	33
II.1.8.1.6. Mitoxantrone.....	33
II.1.8.1.7. Anticorps monoclonaux.....	33
II.1.8.2. Traitements des poussées.....	34
II.1.8.3. Traitements symptomatiques.....	34
II.2. Rôle des hormones dans l'immunité.....	35
II.2.1. Impact des hormones sexuelles sur l'immunité.....	35
II.2.2. Modifications hormonales au cours de la grossesse.....	36
II.3. Connaissances actuelles sur la grossesse au cours de la SEP.....	37
II.3.1. Impact de la grossesse sur l'évolution de la SEP.....	37
II.3.2. Impact de la SEP sur la grossesse.....	40
II.3.3. Prise en charge de la grossesse sous SEP.....	40
II.4. Natalizumab.....	41

II.4.1. Description générale.....	41
II.4.2. Propriétés pharmacodynamiques	42
II.4.3. Propriétés pharmacocinétiques	44
II.4.4. Indications	44
II.4.5. Effets secondaires	45
II.4.6. Interactions médicamenteuses	46
III. Revue de la littérature	47
III.1. Méthodologie	47
III.2. Résultats.....	47
III.2.1. Arrêt du natalizumab	47
III.2.1.1. Conséquences sur l'activité de la maladie	47
III.2.1.2. Conséquence sur l'activité de la maladie pendant la grossesse	49
III.2.2. Poursuite du natalizumab	51
III.2.2.1. Données actuelles connues	51
III.2.2.2. Conséquences sur la santé du fœtus	51
III.2.2.3. Conséquences sur la santé du nouveau-né	52
III.3. Discussion	54
IV. Conclusion	57
Références bibliographiques	58
Annexes	63
Annexe 1 : Scores fonctionnels de l'échelle EDSS.....	63
Annexe 2 : Echelle EDSS	66
Annexe 3 : Conduite à tenir au cours de la grossesse	68
Serment De Galien.....	69

Table des illustrations

Figure 1 : Lésions médullaires, tiré de « Pathological anatomy » de Robert Carswell.....	15
Figure 2 : Évolution du sex-ratio Femme : Homme au Canada en fonction de l'année de naissance (4).....	18
Figure 3 : Prévalence de la sclérose en plaques en France (7)	18
Figure 4 : Atteinte neuronale dans la SEP (10).....	20
Figure 5 : Risque de développer une SEP en fonction de l'apparenté atteint (11)	21
Figure 6 : Gènes impliqués dans la survenue d'une SEP (9)	21
Figure 7 : Taux sérique de vitamine D, ensoleillement et prévalence de la SEP (2007) (17)	23
Figure 8 : Activité de la maladie en fonction des mois (15)	24
Figure 9 : Variations des hormones féminines aux cours de la vie.....	25
Figure 10 : Critères de Macdonald 2010 (25)	28
Figure 11 : Les différents modes d'évolution de la SEP (28).....	29
Figure 12 : Score correspondant à la sévérité de la maladie	31
Figure 13 : Ordre d'utilisation des traitements de fond	32
Figure 14 : Modification hormonale intervenant durant la grossesse	37
Figure 15 : Taux de rechute annuel sur l'année pré-grossesse, pendant la grossesse et sur les deux années post-grossesse (43)	38
Figure 16 : Facteurs influençant le risque de poussés postpartum (*odds ratio du risque d'augmentation de poussées) (43)	39
Figure 17 : Invalidité moyenne selon l'échelle DSS sur l'année pré-grossesse, pendant la grossesse et sur les deux années post-grossesse (43)	39
Figure 18 : Tableau de notation du score d'APGAR (46)	40
Figure 19 : Représentation schématique d'une immunoglobuline avec : le fragment FAB (1), le fragment FC (2), la chaîne lourde (3), la chaîne légère (4), le paratope (5) et la région charnière (6) (47).....	42
Figure 20 : Processus normal de migration leucocytaire avec les étapes de roulement (A), d'adhésion (B) et de diapédèse (C) (49).....	43
Figure 21 : Mode d'action du natalizumab sur le processus d'adhésion (49)	44
Figure 22 : Taux de rechute en fonction du temps suivant l'arrêt du natalizumab (53).....	55

Table des tableaux

Tableau 1 : Traitements de référence des symptômes associés à la SEP	35
Tableau 2 : Effets secondaires et fréquences de survenue (48)	46
Tableau 3 : Études sélectionnées.....	48
Tableau 4 : Caractéristiques de l'échantillon étudié	48
Tableau 5 : Caractéristiques de l'étude	49
Tableau 6 : Études incluses.....	51
Tableau 7 : Caractéristiques de la population étudiée	51
Tableau 8 : Classification des anomalies par système.....	52
Tableau 9 : Caractéristiques des nouveau-nés.....	53

Liste des abréviations

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BHE :	Barrière Hémato Encéphalique
DSS :	Disability Status Scale
EDSS :	Expanded Disability Status Scale
EMA :	Agence Européenne du Médicament
EMA :	European Medicines Agency
ET :	Ecart Type
FDA :	Food and Drug Administration
HAS :	Haute Autorité de Santé
HLA :	Human Leukocyte Antigen
IL :	Interleukine
IM :	Intra-Musculaire
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
IV :	Intra-Veineuse
LCR :	Liquide Céphalo Rachidien
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
SA :	Semaine d'Aménorrhée
SC :	Sous-Cutanée
SEP :	Sclérose En Plaques
SEP-PP :	Sclérose En Plaques Primaire-Progressive
SEP-PR :	Sclérose En Plaques Progressive-Récurrente
SEP-RR :	Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente
SEP-SP :	Sclérose En Plaques Secondairement-Progressive
SNC :	Système Nerveux Central
TGF :	Transforming Growth Factor
Th :	Lymphocytes T helper
TNF :	Tumour Necrosis Factor
Virus JC :	Virus John Cunningham

I. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie du système nerveux central touchant la substance blanche. C'est la maladie la plus répandue chez les jeunes adultes, et touche principalement les jeunes femmes en âge de procréer. Elle est provoquée par la démyélinisation des neurones et est caractérisée par une dissémination des plaques à la fois dans l'espace et dans le temps. Elle évolue par poussée séparée par des périodes de rémission plus ou moins grande et aboutit à un déclin physique irrémédiable.

Maladie toujours incurable, elle a bénéficié depuis les années 90 d'avancées importantes en ce qui concerne les traitements de fond, tout d'abord grâce à l'introduction d'immunosuppresseurs puis dans un deuxième temps grâce au développement d'anticorps monoclonaux spécifiques.

Mais ce sont ces nouveaux traitements de fond, et notamment les anticorps, qui aujourd'hui posent problème pour la prise en charge d'une grossesse sous sclérose en plaques. En effet, leur arrivée récente dans l'arsenal thérapeutique ne laisse que peu de recul pour connaître l'impact de ceux-ci sur la mère ou l'enfant à naître.

L'objectif de ce travail est de dégager un rapport-bénéfice risque concernant l'utilisation du natalizumab au cours de la grossesse. Ainsi cette thèse se décompose en deux parties, la première, théorique, présentera la maladie ainsi que ses facteurs de risque et ses traitements. La seconde, pratique, consiste en l'exploitation de données scientifiques pour dégager des éléments permettant d'évaluer le natalizumab, et de répondre à ces trois questions : que se passe-t-il pour la mère lors du retrait de son traitement ? Quels sont les risques auxquels sont exposés les nouveau-nés lors d'une grossesse sous natalizumab ? Quel schéma thérapeutique proposer à une femme sous natalizumab désirant avoir un enfant ?

II. Généralités

II.1. Sclérose en plaques

II.1.1. Histoire de la maladie

Contrairement à d'autres maladies connues depuis l'antiquité (cancer, tuberculose...), la SEP, n'a été décrite de manière précise qu'au XIXe siècle, par Jean-Martin Charcot (1825-1893). Pourtant il ne s'agissait pas d'une maladie récente, des cas avaient déjà été rapportés par des écrits très détaillés avant cette période (une femme du peuple viking XIIIème-XIVème siècle, Sainte Ludivine de Schiedam XVe, Auguste d'Este début XIXe).

La sclérose en plaques est nommée pour la première fois sous le terme de « sclérose en île » par Jean Cruveilhier dans son ouvrage « Anatomie pathologique du corps humain ». Puis dans l'Atlas « Pathological anatomy » écrit par Robert Carswell (1793-1857) en 1838, dans lequel on trouvait les premiers dessins des lésions médullaires (Figure 1).

Les principales anomalies histologiques de la maladie ont été découvertes dans les années 1860. Carl Rokitanski décrivit en 1857 des corpuscules gras proches des cellules nerveuses, Eduard Rindfleisch émit en 1863 une théorie inflammatoire des parois vasculaires et Ernst von Leyden montra la même année la présence de démyélinisation et de prolifération astrocytaire.

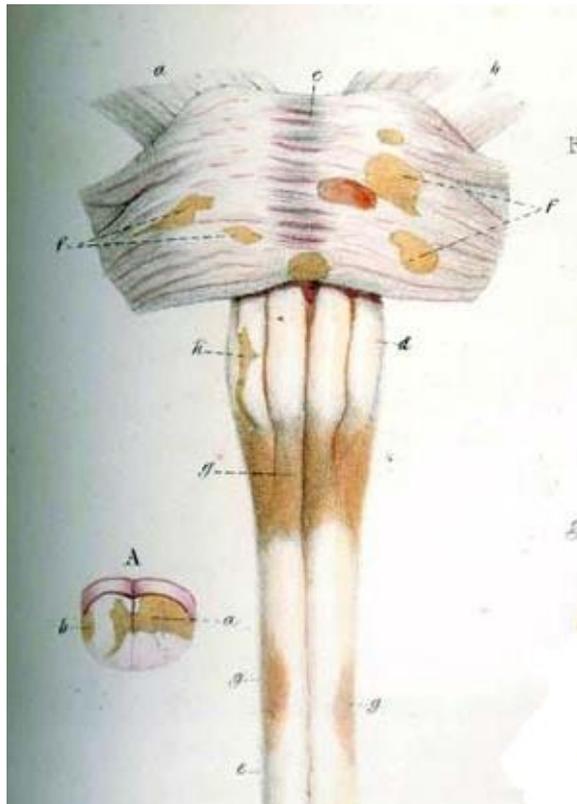


Figure 1 : Lésions médullaires, tiré de « Pathological anatomy » de Robert Carswell

Le nom de sclérose en plaques disséminée est pour la première fois utilisé en 1866 par Alfred Vulpian, en lieu et place des plus anciens termes sclérose en île ou en tâche. Mais c'est en 1868, grâce à Jean-Martin Charcot qui proposa une synthèse des connaissances, que la maladie va définitivement être reconnue. Ainsi, il considère que la maladie a pour la première fois été décrite en 1835, et affirme que la lésion est une atteinte de la gaine des nerfs, ceux-ci restant intacts. Il observe également les réactions inflammatoires vasculaires sous forme d'accumulation de noyaux cellulaires, mais il ne croit pas en la thèse d'un point de départ vasculaire, ce sera sa seule erreur. Enfin, il décrit les cicatrices laissées par d'anciennes lésions, qui se traduisent par des tâches grises et dures. Enfin c'est lui qui donnera le nom définitif de sclérose en plaques, et il la différenciera de la maladie de Parkinson qu'il avait décrite quelques années plus tôt sous le terme de « paralysie agitante ».

Pour décrire les signes cliniques, il s'est largement appuyé sur une de ses servantes qui présentait trois signes particuliers : un mouvement saccadé des yeux (nyctagmus), une élocution non maîtrisée (dysarthrie) et un tremblement des bras au moment de saisir un objet (tremblement intentionnel). Ces trois signes sont regroupés sous le nom triade de Charcot. Il avait initialement posé le diagnostic de syphilis de la moelle épinière, mais à l'autopsie il découvrit des tâches caractéristiques de la SEP, réalisant sa première corrélation anatomoclinique. Il proposa ainsi de poser le diagnostic de SEP chez tous les patients présentant cette même triade.

En ce qui concerne la thérapeutique, elle n'était à ce stade-là qu'à ses balbutiements. William Moxon (1849-1937) décrivit en 1875 les traitements de cette nouvelle pathologie qui furent très variés : la strychnine, la quinine, l'atropine, la solanine, le veratrum, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, ou le curare pouvaient être utilisés.

Jusqu'à la Grande Guerre, il était communément admis que la cause principale était infectieuse, la maladie étant considérée comme une des conséquences de la typhoïde, la scarlatine ou la rougeole par exemple. Après celle-ci, la thèse vasculaire a rapidement pris le dessus, considérant que les lésions étaient dues à des phénomènes circulatoires et notamment veineux. Avec le développement de la biologie suivant la Seconde Guerre mondiale, l'hypothèse d'une réaction auto-immune, secondaire à une infection, comme cause de la maladie fut avancée. L'hypothèse était la suivante : le germe latent dans le tissu cérébral finirait par provoquer dans le temps une hypersensibilité envers celui-ci. Ces modèles étant à la base des thérapeutiques des années 60. Les traitements anti-infectieux d'une part (principalement par la terramycine), et la cortisone de l'autre part (dont on venait de découvrir son efficacité dans les réactions allergiques) étaient utilisés. L'avènement des premiers immunosuppresseurs dans les années 60 (cyclophosphamide et Imurel^{MD}), des immunomodulateurs à la fin des années 70 (lévamisole et surtout les interférons β) et l'injection des premiers bolus de méthylprednisolone dans les années 80, viendront entériner la prise en charge médicamenteuse de la maladie.

Finalement, c'est à la fin du XXe siècle et l'arrivée de l'Evidence Base Medicine que la compréhension de la SEP va exploser. Les progrès de l'IRM vont permettre l'évaluation à long terme de la SEP (*Barkhof et Filipi 1995*) et l'explosion des connaissances en immunologie vont faire réaliser des pas de géant dans le traitement de celle-ci (1)-(2).

II.1.2. Épidémiologie

La distribution de la SEP dans le monde est très hétérogène de par deux principaux facteurs : la zone géographique et le sexe de l'individu. Il existe en effet un impact de la

latitude, aussi appelé « gradient de latitude », sur la prévalence de cette pathologie. Il en ressort trois zones distinctes où la prévalence est significativement différente. Tout d'abord une zone de forte prévalence (>100 cas pour 100 000 habitants) comprenant l'Europe du Nord, le nord du continent américain, le sud de l'Australie ainsi que la Nouvelle-Zélande. Une zone de moyenne prévalence (50 à 100 cas pour 100 000) comprenant l'Europe centrale et de l'ouest, le sud des États-Unis d'Amérique et l'Australie. Enfin une zone de faible prévalence (< 50 cas pour 100 000) comprenant l'Asie, le bassin méditerranéen, l'Amérique du Sud et l'Afrique (3). D'un autre côté, les femmes sont plus à même de développer une SEP que les hommes. Le sex-ratio (rapport entre le nombre de malades de sexe féminin et ceux de sexe masculin) de la maladie étant supérieur à 2 : 1 depuis les années 1950, avec une augmentation de celui-ci avec le temps. Au Canada par exemple (Figure 2), il est passé d'environ 1,9 : 1 pour une génération née entre 1931-1935, à 3,2 : 1 pour des naissances entre 1976 et 1980 (4).

L'épidémiologie de la SEP en France est très intéressante par sa position entre des zones de forte (Europe du Nord) et de faible prévalence (bassin méditerranéen). Estimée entre 80 et 123 pour 100 000 habitants, la distribution de la SEP en métropole est très hétérogène. En 2008, on évaluait la prévalence à 94,7 [94.3-95.1] pour 100 000 habitants avec une disparité importante entre les sexes (5). En effet là où elle est de 130.5 [129.8-131.2] pour 100 000 femmes, elle n'était que de 54.8 [54.4-55.2] pour 100 000 hommes, soit un sex-ratio femmes/hommes de 2,4 : 1. Le « gradient de latitude » est facilement observable en France (Figure 3). Toujours en 2008, la prévalence dans le Nord et l'est de la France (à 114 [112-115.8] pour 100 000) était plus élevée que dans l'Ouest et le Centre (avec 87 [85.8-88] pour 100 000) et que dans le sud avec 84,6 [83-86.2] pour 100 000 (6).

Au total, c'est plus de 100 000 personnes qui sont touchées en France, 400 000 en Europe et près de 2,3 millions dans le monde. Première cause de handicap sévère non traumatique chez les trentenaires, on diagnostique, en moyenne, 5000 nouveaux cas par an en France, avec un âge moyen pour l'apparition de la maladie se situant entre 25 et 35 ans. La pathologie pouvant se développer avant les 18 ans pour sa forme pédiatrique, ou bien apparaître après les 40 ans pour sa forme tardive (7).

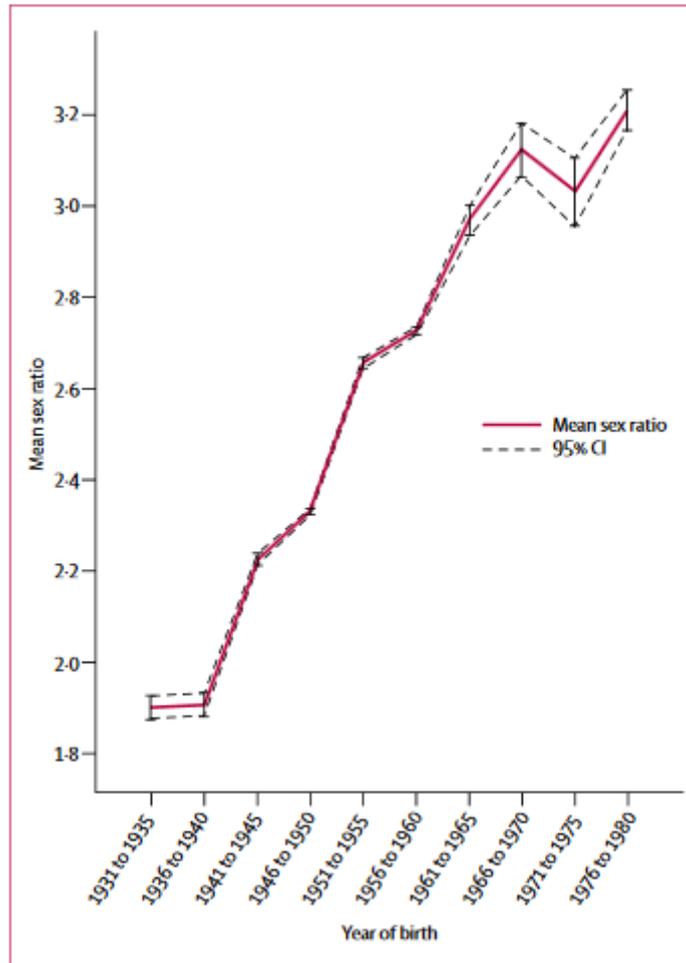


Figure 2 : Évolution du sex-ratio Femme : Homme au Canada en fonction de l'année de naissance (4)



Figure 3 : Prévalence de la sclérose en plaques en France (7)

II.1.3. Physiopathologie

La SEP est une maladie inflammatoire et auto-immune du système nerveux central qui s'attaque à la gaine de myéline (gaine isolant les axones et permettant une conduction rapide de l'influx nerveux), avec, dans un premier temps, un respect apparent de l'axone. Ces démyélinisations ne sont pas isolées au sein du SNC, mais regroupées en plaques pouvant toucher toutes les zones myélinisées du SNC (c'est la dissémination spatiale) expliquant la diversité des symptômes présents. Il est courant d'observer des plaques d'apparition récentes coexister avec des plaques d'apparition plus anciennes (c'est la dissémination temporelle). Histologiquement, les plaques associent 5 processus : démyélinisation associée ou non à une remyélinisation, inflammation avec présence de leucocytes, gliose astrocytaire et présence ou non de perte axonale (8).

La principale lésion présente au cours de la SEP est la démyélinisation. Elle touche en premier lieu la substance blanche, mais elle peut aussi toucher la substance grise et le cortex. Afin d'expliquer cette lésion, deux hypothèses existent. La première, et la plus souvent admise est l'hypothèse d'une initiation périphérique, médiée par le système immunitaire, et faisant intervenir à la fois la réponse immunitaire adaptative (notamment avec les lymphocytes Th1 et CD8+) et la réponse innée (avec les macrophages). À l'opposé, l'hypothèse d'une initiation directement au sein du SNC, avec une atteinte oligodendrogliale au départ, suivie par une réponse immunologique fait moins l'unanimité (9).

Les conséquences de la lésion myélinique sur les axones sont importantes, tant sur la conduction nerveuse que sur la membrane axonale. Initialement réversibles, elles le deviennent de moins en moins avec l'avancée de la maladie, aboutissant à une axonopathie responsable de la progression du handicap de la maladie. Grâce à diverses études électrophysiologiques, on a pu observer un ralentissement de la transmission de l'influx nerveux. De plus, les neurones atteints peuvent devenir hyperexcitables et générer des influx ectopiques. En dehors des atteintes liées à la perte de myéline, l'atteinte des oligodendrocytes peut induire une axonopathie par découplage entre eux et l'axone. On distingue deux atteintes directes de la membrane axonale, une atteinte aiguë (conséquence de l'inflammation) conduisant à des lésions irréversibles (principalement des transection axonales) (Figure 4), et une atteinte chronique, d'installation insidieuse et indépendante du phénomène inflammatoire. (9).

La remyélinisation, faisant suite aux épisodes aigus de démyélinisation, est un phénomène connu depuis de nombreuses décennies. Les gaines nouvellement formées ont des caractéristiques qui les différencient des gaines ayant été détruites. Elles sont notamment moins épaisses et les internœuds sont plus courts. Les cellules principalement responsables de cette phase sont les précurseurs oligodendrocytaires, résidant au sein du SNC. Cette myélogénèse nécessite l'activation, la migration vers la zone touchée, et la différenciation des précurseurs en oligodendrocyte mature, avant d'enfin pouvoir aboutir à la remyélinisation de l'axone. Ce phénomène est, semble-t-il, dépendant de l'activité du neurone lésé (9).

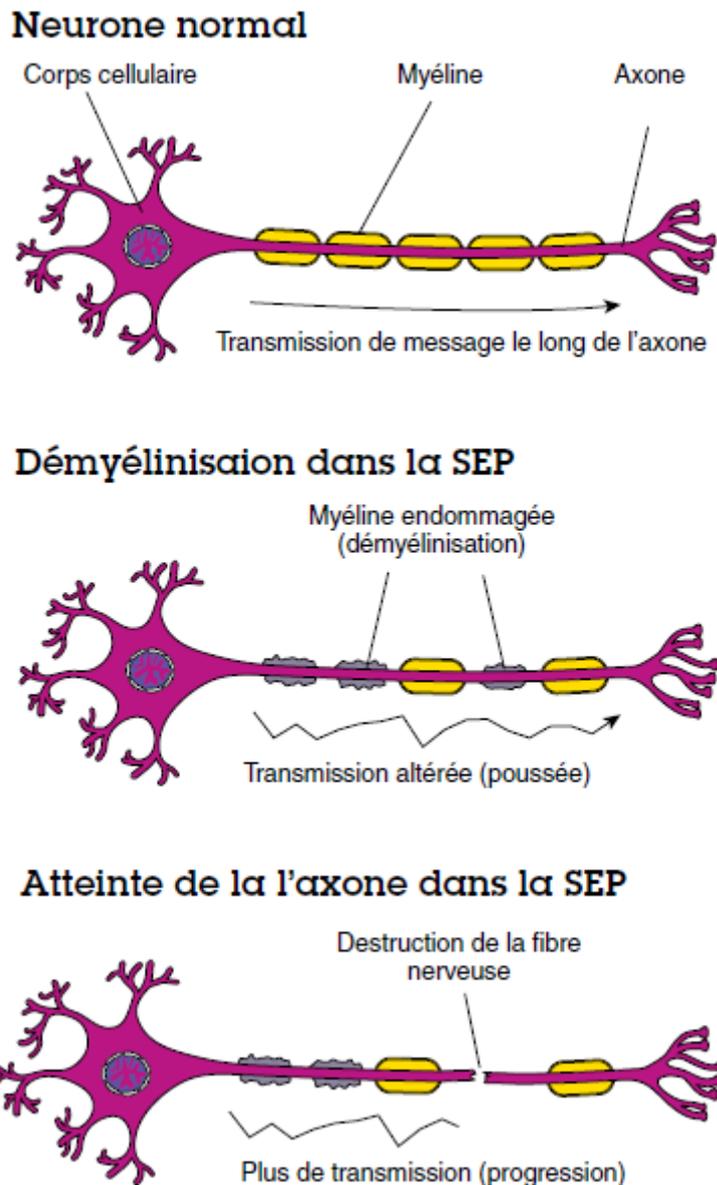


Figure 4 : Atteinte neuronale dans la SEP (10)

II.1.4. Étiologie

Les causes de la SEP ne sont pas bien connues, néanmoins, l'idée qu'elle touche des catégories de personnes génétiquement prédisposées suite à une exposition à des facteurs environnementaux est largement admise.

II.1.4.1. Facteurs génétiques

Le rôle de la génétique dans cette pathologie a été mis en évidence grâce à des études épidémiologiques (notamment les études familiales d'Ebers en 1994 et la théorie viking de Poser en 1995). Ainsi, on s'est rendu compte que plus le pourcentage de gènes partagés entre un sujet atteint et ses apparentés était élevé, plus le risque de développer une SEP pour ses proches était grand (Figure 5). De la même manière, des études menées auprès de jumeaux et de personnes adoptées, évoluant dans le même environnement, ont prouvé que les facteurs environnementaux ne pouvaient à eux seuls expliquer la survenue d'une SEP.

PARENTÉ	MATÉRIEL GÉNÉTIQUE COMMUN (%)	RISQUE RELATIF
Population Générale	0	0.2
Adoptés	0	0.2
Demi-frères et soeurs	25	1.3
Apparenté au 1er degré (parent-enfant)	50	3-5
Jumeaux dizygotés (faux jumeaux)	50	3-5
Jumeaux monozygotés (vrais jumeaux)	100	38
Enfant de 2 parents atteints	50	29.5

Figure 5 : Risque de développer une SEP en fonction de l'apparenté atteint (11)

Le plus ancien facteur génétique trouvé a été un locus du gène HLA, précisément le locus HLA-DR2 en 1973. Mais le rôle du HLA est difficile à estimer puisque certains locus HLA de classe I possèdent un rôle protecteur dans la survenue de la maladie. À côté de ceux-ci d'autres gènes non-HLA ont récemment été mis en évidence par des études cas-témoins en comparant une population atteinte de SEP et une population saine. Il est à noter que la plupart des gènes mis en cause codent pour des protéines de l'immunité, renforçant l'argument auto-immun comme cause de la maladie (9).

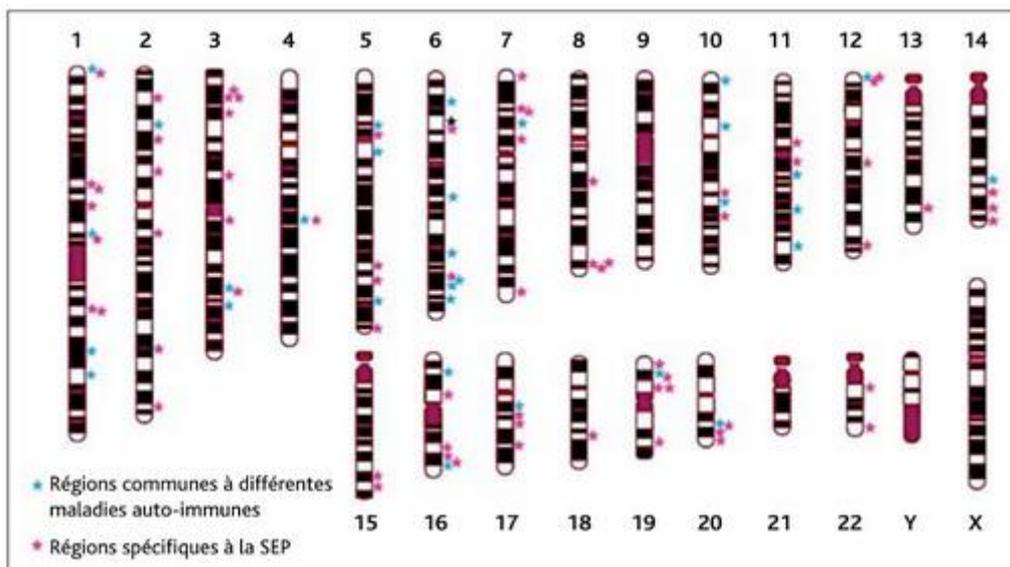


Figure 6 : Gènes impliqués dans la survenue d'une SEP (9)

II.1.4.2. Facteurs environnementaux

II.1.4.2.1. Exposition virale

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un facteur de risque quasi unanimement reconnu au sein de la communauté scientifique. C'est un virus appartenant à la famille des *herpesviridae* aussi appelé herpès virus humain de type 4 (HHV-4). Il est principalement responsable de la mononucléose infectieuse et des lymphomes de Burkitt. Son rôle dans la survenue d'une SEP est très probable, en effet environ 100 % des personnes atteintes de SEP sont porteurs d'anticorps anti EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen), alors que la prévalence n'est que de 90 % dans la population générale. La différence est encore plus frappante dans les cas de SEP pédiatriques, où la prévalence est de 99 % chez les enfants atteints contre 72 % dans la population saine du même groupe d'âge (12). Il est d'autant plus probablement impliqué, qu'une mononucléose infectieuse multiplie par 2 le risque de développer une SEP (13), et qu'aucun cas de SEP n'a été observé chez des patients séronégatifs. Le risque est donc très faible pour une personne séronégative, mais augmente rapidement au cours des 6 années qui suivent la séroconversion (9).

II.1.4.2.2. Tabagisme

À l'heure actuelle, nous ne savons pas comment le tabac impact la SEP. La fumée semble être une hypothèse (9). En effet, une seule bouffée de cigarette contient plus de 1000 éléments, tous plus nocifs les uns que les autres. La nicotine par exemple, peut moduler la perméabilité de la BHE, pouvant favoriser la pénétration de lymphocytes et de composés toxiques dans le tissu cérébral. Mais même sans mécanisme clairement compris, une association est formellement observée. Ainsi, le tabagisme augmenterait faiblement le risque de développement de la maladie, d'un ordre de 1,2 à 1,5 fois plus par rapport à des non-fumeurs. Cette association dose-dépendante semble commencer dès la prise de 5 paquets années, et le risque perdurerait jusqu'à 5 années après l'arrêt de sa consommation (14).

Pour la cigarette électronique, aucune étude sur le sujet n'a été menée, mais les composants, différents et moins nombreux par rapport à une cigarette classique, semblent moins nocif (11).

II.1.4.2.3. Ensoleillement

C'est une des toutes premières hypothèses environnementales pour essayer d'expliquer la survenue de la maladie. En effet, tout comme le gradient de latitude le suggère, l'exposition solaire semble protéger de l'apparition de la SEP. La prévalence de la maladie est inversement proportionnelle au taux d'ensoleillement (Figure 7). Dans la même idée, il a été observé que le risque de développer une SEP est inversement proportionnel à la durée d'exposition à la petite enfance et à l'adolescence.

De manière contradictoire, les saisons les moins lumineuses semblent jouer un rôle protecteur sur la fréquence des poussées. Celles-ci sont plus élevées pendant le printemps et l'été, que lors des saisons automnales et hivernales. Une corrélation entre la température ou les niveaux de radiation solaire et la survenue de nouvelles lésions a notamment été observée (Figure 8) (15). Mais c'est la mélatonine qui est, semble-t-il, responsable de cette chute de poussées constatée. Elle serait en effet responsable d'une diminution de la population de lymphocyte Th17 pro-inflammatoire et d'une augmentation de la synthèse d'IL-10 anti-inflammatoire (16). Mais c'est une piste qui demande d'être plus profondément explorée.

II.1.4.2.4. Vitamine D

De la même façon, la vitamine D a été incriminée très tôt comme facteur environnemental. En effet, sa biosynthèse est déclenchée par exposition solaire du 7-déhydrocholestérol à travers la peau. Il a été observé chez des patients en phase de poussées, des taux sanguins de vitamine D inférieurs à leur taux au cours de phase de rémissions (9). De plus, de nombreuses études, basées sur l'encéphalomyélite allergique expérimentale (modèle animal de la SEP), ont démontré un effet protecteur de la vitamine D active, probablement lié à un effet anti-inflammatoire (Spach et al. 2004), une action sur les macrophages (Nashold et al. 2006), et les cytokines (Cantorna et al. 1998 ; Spach et al. 2006 ; Pedersen et al. 2007), et en participant à la régulation des lymphocytes T, Th1 et Th2 (Mattner et al. 2000 ; Muthian et al. 2006) (17).

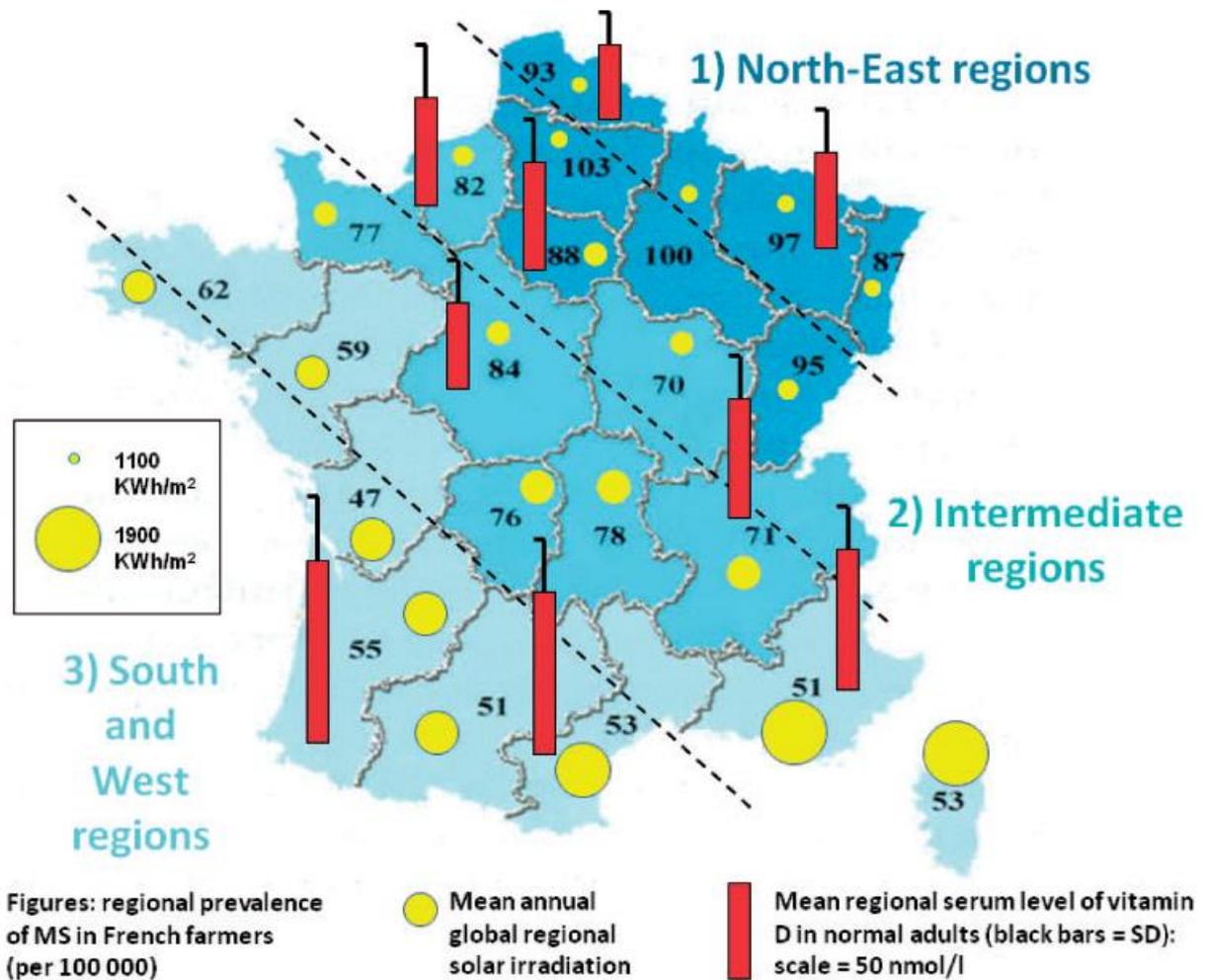


Figure 7 : Taux sérique de vitamine D, ensoleillement et prévalence de la SEP (2007) (17)

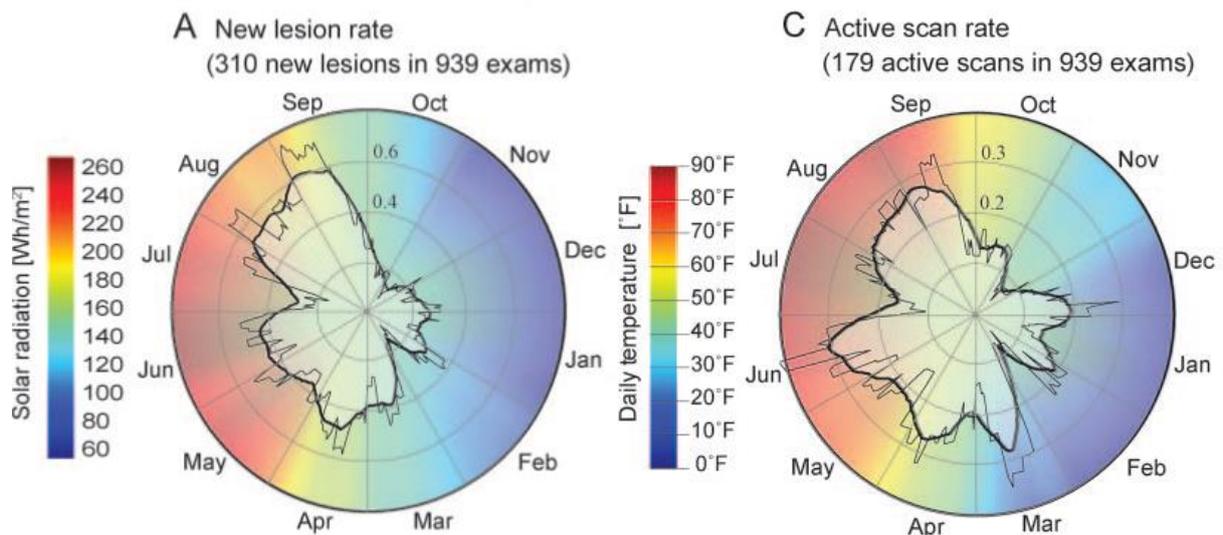


Figure 8 : Activité de la maladie en fonction des mois (15)

II.1.4.2.5. Hormones sexuelles

Souvent mis en cause, jamais réellement démontré, l'impact des hormones sexuelles serait tantôt positif tantôt négatif sur l'apparition et l'aggravation de la maladie. Plus précisément, il semble que ce soit la diminution ou la disparition des hormones féminines qui agiraient sur la maladie. En effet, de nombreuses femmes se plaignent d'un regain des poussées au moment des règles ou au moment de la ménopause (Figure 9).

Les deux principales hormones féminines (progestérone et estradiol) agissent sur les processus de réparation de la gaine de myéline. La progestérone stimule la synthèse de progéniteurs et leur viabilité via son métabolite réduit, l'alloprégnanolone, synthétisée par les progéniteurs eux-mêmes. L'estradiol favorise, quant à elle, leur différenciation en oligodendrocytes. La progestérone possède aussi une action sur la démyélinisation, en augmentant la synthèse de deux protéines : PLP (myelin ProteoLipid Protein) et MBP (Myelin Basic Protein). Les deux jouant un rôle majeur dans la conservation de la structure de la gaine de myéline (18).

Comme chez la femme, c'est la diminution de la production d'androgènes avec l'âge qui jouerait dans la survenue de la maladie chez l'homme. Les androgènes ont un effet protecteur par diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et par augmentation de la synthèse de l'IL-10 anti-inflammatoire par les lymphocytes Th2. L'action de la testostérone n'est pas liée à sa conversion en estradiol, la 5 α -dihydrotestostérone non aromatisable est tout aussi efficace sur des modèles animaux. La DHEA (déhydroépiandrostérone), androgène plasmatique le plus retrouvé chez l'homme, est un puissant immunorégulateur, diminuant notamment les réactions médiées par les lymphocytes Th1 et augmentent celles médiées par les Th2. Il semble que la testostérone ait peu d'effet pro myélinisant dans le SNC, son impact ayant surtout été mis en évidence dans le SNP (18).

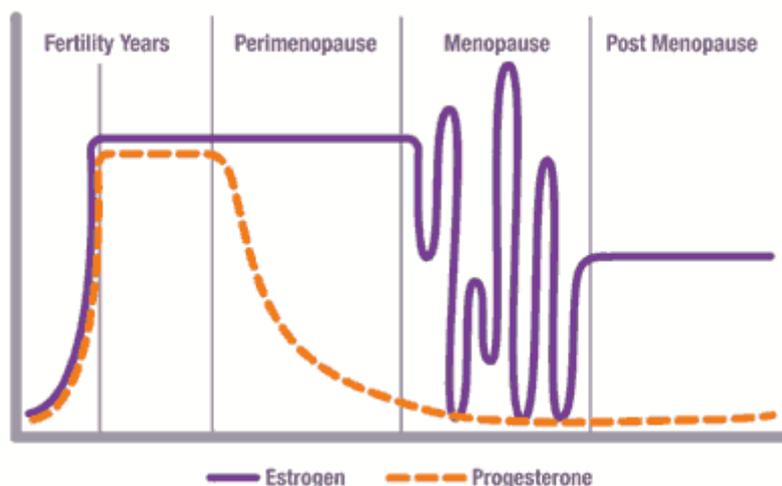


Figure 9 : Variations des hormones féminines au cours de la vie

II.1.4.2.6. Autres facteurs

L'obésité et les habitudes alimentaires paraissent impliquées. Plusieurs études ont en effet montré une association significative entre l'IMC pendant l'enfance et l'adolescence, et un risque accru de développer une SEP. Une récente étude menée en 2012 (Hedström et al. (19)) a montré que l'association entre IMC élevé lors de l'enfance et la SEP disparaissait si l'obésité était corrigée avant les 20 ans. Une fois la maladie déclarée, le poids n'a semble-t-il aucun impact sur la progression de celle-ci. Les éléments pouvant expliquer cette association sont un taux de vitamine D inférieur chez les personnes en surpoids, mais aussi l'activité des macrophages du tissu adipeux qui entretiennent un état d'inflammation chronique (9).

Le microbiote intestinal possède différents rôles, notamment celui de défendre l'organisme contre l'implantation de bactéries pathogènes, de favoriser la digestion, mais il aurait aussi un rôle sur la perméabilité de la BHE (Braniste et al. (20)). Bien que faibles, il y a quelques preuves appuyant cette hypothèse. Une différence de microbiote entre des personnes saines et celles atteintes a été observée (Miyake et al. (21)), tout comme la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes intestinaux chez les personnes souffrant de SEP (Banati et al. (22)).

II.1.5. Symptômes

La SEP étant une maladie neurologique chronique multifocale, elle donne lieu à des symptômes très variés qui ne sont pas tous exprimés par chaque malade. Ainsi on peut retrouver (9)-(23):

- Des troubles de la sensibilité : on distingue des troubles dits subjectifs à type de paresthésies, et des troubles objectifs à type d'hypoesthésies (au toucher, ou à la température par exemple). Des atteintes de la proprioception existent, elles sont responsables d'un risque accru de chutes.
- Des troubles visuels : l'inflammation du nerf optique (appelée névrite optique) est la principale atteinte oculaire. Elle est responsable d'une baisse d'acuité visuelle, d'un daltonisme prédominant dans le domaine rouge-vert et d'un trouble de la vision des

contrastes. Très souvent un seul œil est atteint, le second est tout à fait normal. Une atteinte des nerfs oculomoteurs est possible et est à l'origine d'une diplopie (vision double) majoritairement binoculaire.

- Des troubles moteurs (par atteinte de la voie pyramidale) : ils sont caractérisés par une diminution de la force des zones atteintes, pouvant être permanentes ou augmentées par l'effort, et nécessitant une pause même suite à un effort de faible intensité. Cette atteinte se fait grandement sentir lors de la marche et aboutit à une limitation du périmètre de celle-ci. Parfois, seul un sentiment de lourdeur du membre se fait sentir au fur et à mesure de l'effort, on parle alors de fatigabilité. Survenant plus tardivement, une raideur des membres peut se manifester, on parle alors de spasticité.
- Des troubles de l'équilibre et de la coordination (par atteinte du cervelet) : ils sont responsables de vertiges rotatoires et de tremblements, impactant directement le mode de vie.
- Des troubles auditifs : ils sont extrêmement rares et consistent surtout en une diminution de l'acuité auditive
- Des troubles urinaires : caractérisés par une forte envie d'aller uriner, et par un volume émis extrêmement faible. La vessie ne se vide donc pas complètement et est exposée à de nombreuses infections.

Parmi tous ces symptômes, les troubles sensitifs, oculaires ainsi que les troubles de l'équilibre et de la marche sont très fréquents lors du début de la maladie, et précèdent de loin les pertes musculaires (24). Ces troubles d'apparition récente étant peu spécifique, il n'est pas rare qu'ils passent inaperçus, et qu'à la première IRM plusieurs plaques soient déjà installées.

II.1.6. Diagnostic

Pour réaliser celui-ci, le neurologue va s'appuyer sur trois éléments :

- La dissémination temporelle : l'histoire doit être ponctuée d'au moins deux poussées distinctes d'au moins un mois
- La dissémination spatiale : la maladie doit s'étendre à au moins deux zones distinctes du SNC
- L'inflammation du SNC

Il n'existe cependant aucun test biologique, clinique ou radiologique permettant d'établir à lui seul le diagnostic. Il repose avant tout sur un faisceau d'arguments et sur l'absence de toute autre explication. Ainsi, même si l'évaluation clinique est indispensable pour poser le diagnostic via les critères de Macdonald, la réalisation d'imagerie dans un second temps est nécessaire pour confirmer celui-ci (Figure 10). L'IRM est l'imagerie préférentielle, car elle permet de localiser avec précision les lésions, ainsi que leur taille et leur intensité. Ainsi, il est possible d'observer des régions en hyposignal (appelées black holes), témoins de plaques anciennes, et des régions en hypersignal caractéristiques de plaques récentes. Pour être retenue comme « hautement suggestive » d'une SEP, l'IRM doit présenter un minimum d'anomalies spécifique (Figure 10). Mais comme tout examen, il arrive que les images apportées par l'IRM manquent de spécificité et nécessitent d'autres examens pour préciser la nature des lésions.

La ponction lombaire permet par l'analyse du LCR, en plus de réfuter l'hypothèse infectieuse, d'observer le syndrome inflammatoire intrathécal par l'analyse de trois paramètres :

- Les bandes oligoclonales d'IgG
- L'augmentation du rapport $\text{IgG}_{\text{LCR}}/\text{IgG}_{\text{plasmatique}}$
- La présence d'éléments lymphocytaires ($> 4/\text{mm}^3$)

L'analyse de l'albuminorachie est parfois réalisée puisqu'une hyperprotéinorachie est observée dans 20 % des cas. Néanmoins, l'analyse du LCR n'est plus indispensable au diagnostic de la SEP, mais participe au diagnostic différentiel. En effet, l'observation d'une protéinorachie $>1 \text{ g/L}$ et d'un nombre d'éléments $> 50/\text{mm}^3$ doit faire reconsidérer le diagnostic (9)

Poussées	Lésions objectives	Données supplémentaires requises pour le diagnostic
Deux ou plus	Deux ou plus	Aucune, les données cliniques suffisent
Deux ou plus	Une	Critères IRM de dissémination dans l'espace: ≥1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périventriculaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire)
Une	Deux ou plus	Critères IRM de dissémination dans le temps: Présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas ou: ≥1 Nouvelle lésion T2 ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi.
Une poussée avec un seul symptôme	Une	Critères IRM de dissémination dans l'espace: ≥1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périventriculaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire); et Critères IRM de dissémination dans le temps : Présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas ou: ≥1 T2 ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi.
Dès le début évolution chronique progressive évoquant une SEP	Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP	Une année de progression et au moins 2 des critères suivants: a) IRM cérébrale positive, (≥1 lésion T2 dans les régions caractéristiques de la SEP, périventriculaire, juxtacorticale, ou infratentoriale) b) IRM médullaire positive (≥2 lésions T2 médullaires) c) LCR positif

Figure 10 : Critères de Macdonald 2010 (25)

(les lésions objectives correspondent à l'observation de symptômes de la maladie ; l'utilisation de gadolinium permet d'identifier les lésions les plus récentes grâce à la rupture locale de la BHE ; la réalisation d'IRM en T2 permet d'observer les plaques en hypersignal par rapport à la substance blanche qui apparaît plus sombre).

II.1.7. Évolution de la maladie

Il n'existe pas un type précis de SEP. La maladie peut évoluer selon des schémas différents décrivant quatre types de SEP (Figure 11) (26)-(27):

- Forme récurrente rémittente (SEP-RR) : caractérisée par des poussées suivies par des périodes de récupération soit totales soit avec des séquelles. Les poussées sont espacées par des périodes d'absences de progression de la maladie. C'est la forme la plus répandue, retrouvée dans 80 à 85 % des cas.
- Forme primaire progressive (SEP-PP) : caractérisée par une progression d'emblée continue de la maladie sans réelles poussées. C'est une forme plus rare, touchant environ 10 à 15 % des patients.
- Forme secondairement progressive (SEP-SP) : caractérisée par une forme dans un premier temps récurrente rémittente évoluant vers une forme progressive, parfois compliquée par des poussées surajoutées. Elle est très souvent la forme d'évolution classique de la maladie apparaissant chez 50 % des patients après un délai d'évolution de 5 à 20 ans d'une SEP-RR.
- Forme progressive récurrente (SEP-PR) : caractérisée par une forme d'emblée progressive avec une aggravation accélérée par des poussées. C'est la forme la plus rare, touchant uniquement 5 % des patients.

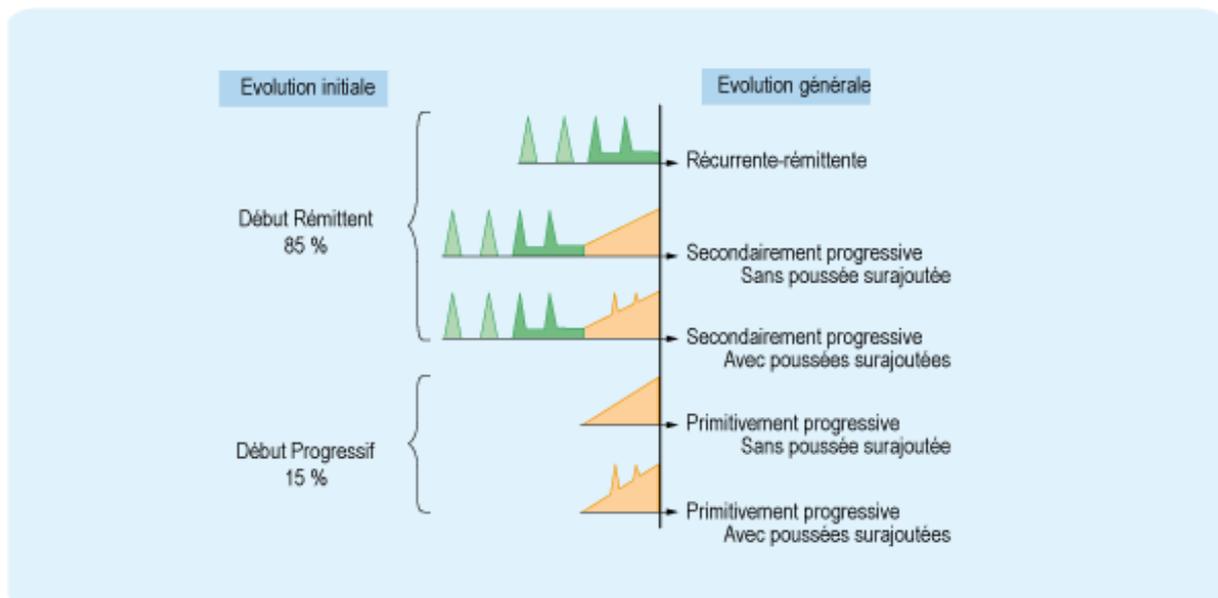


Figure 11 : Les différents modes d'évolution de la SEP (28)

À ces poussées responsables de l'apparition ou aggravation de symptôme, s'ajoute un phénomène appelé fluctuation responsable de la réapparition des symptômes. Ce phénomène diffère des poussées par son mécanisme et sa durée. En effet, là où les poussées sont directement dues au phénomène de démyélinisation, et sont d'une durée supérieure à 24 h (le temps que les mécanismes de réparation se mettent en œuvre). Les fluctuations sont causées par un moment de faiblesse de l'organisme (fièvre, chaleur, insomnies...), et ne durent que le temps du moment de faiblesse, souvent bien inférieur à 24 h (29).

La SEP est une maladie évolutive tout au long de la vie, et il a depuis longtemps été important de mettre au point une échelle mondiale de référence, permettant à n'importe quel neurologue de la planète d'estimer la gravité d'une SEP de la même façon (Figure 12). C'est à JF Kurtzke que nous devons l'échelle EDSS actuelle, parue dans ses travaux de 1983. Cette échelle est une amélioration de la précédente, déjà proposée par JF Kurtzke en 1955, la DSS. La plus récente est plus précise que l'ancienne par la présence de demi-échelons permettant de mieux estimer le stade de la maladie.

Elle se base sur l'évaluation de fonctions provenant de huit systèmes fonctionnels (FS) différents (Annexe 1), à savoir les systèmes pyramidaux, cérébelleux, sensitifs, sphinctériens, cérébraux, visuels, du tronc cérébral et un dernier catégorisé « autre système fonctionnel ». Tous ces systèmes sont évalués sur une échelle allant de 0 (normal) à 5/6, sauf la catégorie autre valant 1 point pour toute autre perturbation neurologique imputable à la SEP (30). Le neurologue se base sur tous ces systèmes afin de définir un score EDSS allant de 0 (examen neurologique normal) à 10 (Décès lié à la SEP), et tient compte à la fois du nombre de fonctions atteintes et de la gravité de celles-ci (Annexe 2). Les scores de 0 à 3,5 tiennent compte de la combinaison des scores des FS alors que pour les scores allant de 4 à 7,5 le score est basé sur l'autonomie et le périmètre de marche.

Cette échelle a un double intérêt :

- Réévaluée chaque année, elle permet de faire le point avec le patient sur l'évolution de la maladie et de définir le type de SEP auquel le patient fait face.
- Elle est systématiquement utilisée dans les examens et les essais cliniques de la SEP, et permet une compréhension claire du handicap d'un patient par n'importe quel neurologue sur la planète. C'est une référence validée par la communauté scientifique.

Néanmoins, cette échelle souffre de critiques. Il lui est en effet reproché de mal refléter l'évolution de la maladie, de ne pas être assez précise et d'être mal reproductible inter et parfois intra-observateurs. En effet, elle possède un caractère mixte en parlant d'abord de déficience puis d'incapacité (la seconde étant la conséquence de la première). De plus, une même variation de score n'est pas témoin du même degré d'aggravation, une élévation du score de 0 à 3 n'implique pas de gros changement dans l'évolution, alors qu'un passage de 6 à 6.5 est témoin d'une grande aggravation de la marche (31). Enfin, le score dépend directement d'une évaluation subjective à la fois des FS et du périmètre de marche qui peut varier entre chaque observateur. Pour éviter le risque de variabilité, et notamment celui du périmètre de marche, de nouvelles consignes de cotations ont été développées pour les neurologues francophones (NEUROSCORE), mais elles sont relativement peu utilisées en comparaison avec celles de l'EDSS.

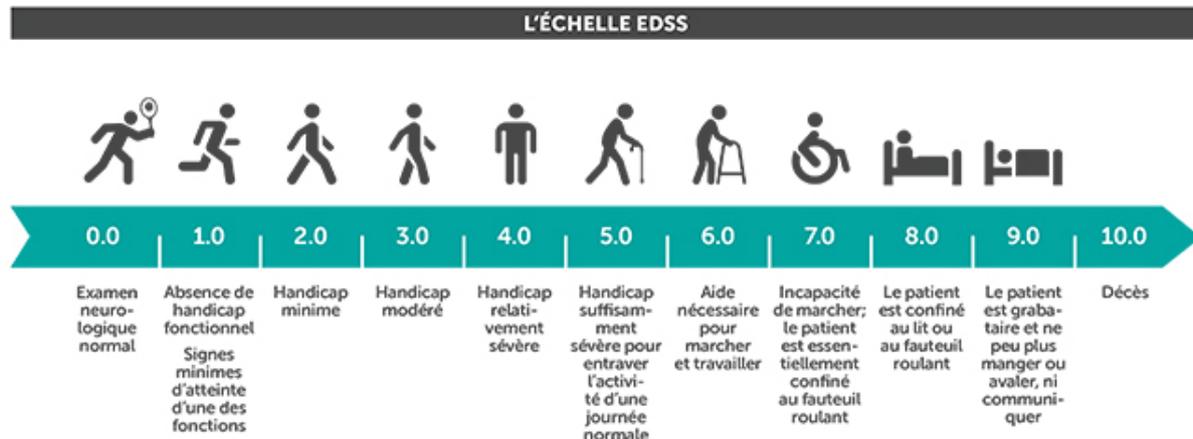


Figure 12 : Score correspondant à la sévérité de la maladie

II.1.8. Traitements

La SEP est une pathologie qui ne possède pas de traitements curatifs. Les principaux traitements ont soit pour but de diminuer la fréquence des poussées et/ou l'apparition de nouvelles lésions (les traitements de fond), soit de diminuer l'intensité des poussées (les traitements de crise), soit tout simplement d'essayer de réduire la gêne occasionnée par la maladie (les traitements symptomatiques).

II.1.8.1. Traitements de fond

À l'heure actuelle, nous disposons de 9 molécules différentes pour cette indication-là, dont une sans AMM (Figure 13). Ils sont divisés en deux classes : les immunomodulateurs d'un côté et les immunosuppresseurs de l'autre. Les immunomodulateurs sont tous des traitements de 1^{re} intention, les immunosuppresseurs étant destinés en cas d'échec thérapeutique avec les traitements de 1^{re} intention. Seul le tériflunomide est un immunosuppresseur de 1^{re} intention.

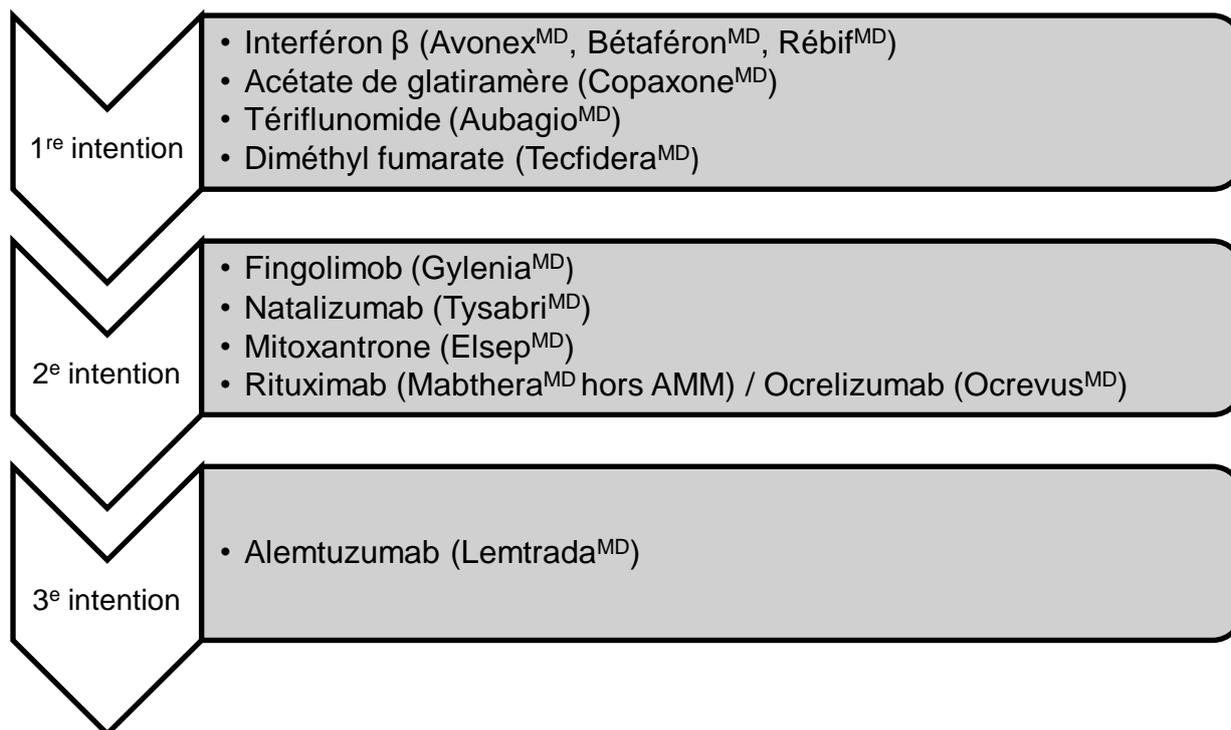


Figure 13 : Ordre d'utilisation des traitements de fond

II.1.8.1.1. Interféron β

C'est une cytokine anti-inflammatoire physiologiquement présente au sein de l'organisme. L'utilisation de l'interféron β varie selon la formulation de la spécialité. La posologie de l'Avonex^{MD} est d'une prise par semaine en voie IM, le Bétaféron^{MD} est lui utilisé en voie SC tous les deux jours et Rébif^{MD} trois fois par semaine en SC. Néanmoins, ils partagent le même effet indésirable similaire à un syndrome pseudo-grippal de moins en moins important et disparaissant quasiment après 3 mois de traitement. De plus, ils peuvent être responsables de leucopénies nécessitant un suivi des leucocytes par prise de sang 1 mois, 3 mois puis tous les 6 mois après l'initiation du traitement (32)-(33)-(34).

II.1.8.1.2. Acétate de glatiramère

Le principe de cette substance active (qui n'est pas une molécule, mais plutôt un ensemble de fragments similaires à la myéline), est de provoquer une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la myéline, en ayant une activité immunostimulatrice de lymphocyte T supresseurs. Au contraire des interférons, il n'induit pas de syndrome pseudo-grippal suite à son injection. La posologie de ce traitement est d'une injection en SC par jour (pour la forme à 20mg/mL) et de trois injections par semaine pour la forme à 40mg/mL (32)-(33).

II.1.8.1.3. Tériflunomide

C'est une molécule anti-inflammatoire ayant des propriétés immunosuppressives. Le mécanisme d'action de celle-ci est mal connu, mais induit une diminution du nombre de lymphocytes activés. La surveillance des leucocytes par prise de sang est toujours nécessaire de la même manière que pour les interférons. Il est aussi responsable de troubles digestifs notamment à l'introduction du traitement. La différence non négligeable par rapport aux deux premiers, c'est qu'il est pris par voie orale deux fois par jour plutôt qu'injecté (32)-(33)-(34).

II.1.8.1.4. Diméthyl fumarate

Cette molécule exerce son activité anti-inflammatoire en diminuant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et en augmentant celles qui sont anti-inflammatoires. Les prises doivent être quotidiennes à raison de 2 gélules par jours. Il est relativement bien toléré par l'organisme, seules des bouffées congestives du visage et du décolleté surviennent de manière très fréquente. Le seul paramètre à surveiller est le même que pour les trois premiers, le diméthyl fumarate pouvant lui aussi entraîner des lymphopénies (32)-(33)-(34).

II.1.8.1.5. Fingolimod

Il est indiqué pour les formes très actives de SEP-RR malgré un premier traitement de fond bien conduit, ou sur les SEP-RR d'évolution rapide (c'est-à-dire chez des patients ayant subi au moins deux poussées invalidantes au cours d'une même année). Elle agit en se fixant sur les lymphocytes T, provoquant une séquestration de ceux-ci dans les ganglions. Il s'agit donc plus d'une redistribution de ces cellules que d'une véritable déplétion, diminuant l'infiltration intracérébrale et notamment des Th17 pro-inflammatoires. Ce traitement doit être initié à l'hôpital, puisqu'une surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée pendant les douze heures suivant la 1^{re} prise. Une surveillance sanguine et hépatique régulière (à 1,3 puis tous les 3 mois), ainsi qu'un contrôle oculaire à 4 mois de traitement sont nécessaires (32)-(33)-(34).

II.1.8.1.6. Mitoxantrone

Indiqué dans des formes très actives de SEP-RR associé à un handicap évoluant rapidement. Elle agit en inhibant la prolifération des lymphocytes T, B et des macrophages par un mécanisme myélosuppressif. La posologie habituelle est de 12mg/m² injectée en IV rapide (5-15 min). Elle est ensuite adaptée par le neurologue selon la réponse de l'organisme. Malheureusement, le nombre de cures est limité à six de par la cardiotoxicité de celui-ci, responsable notamment d'insuffisance cardiaque. Une échographie du cœur sera donc réalisée avant l'introduction du traitement, puis tous les ans pendant 5 ans (32)-(33)-(34).

II.1.8.1.7. Anticorps monoclonaux

Le rituximab (Mabthera^{MD}) est un anticorps monoclonal anti CD-20, initialement indiqué dans les lymphomes non hodgkiniens et dans la polyarthrite rhumatoïde. Il a démontré une efficacité dans la réduction de l'évolution des formes progressives de la SEP. Néanmoins, il ne possède pas d'AMM sur cette indication-là. Au contraire de l'ocrelizumab (Ocrevus^{MD}) qui agit de la même façon et qui lui possède l'AMM dans la SEP-RR et la SEP-PP. La posologie de l'ocrelizumab est composée d'une dose initiale de 600 mg répartie en deux injections de 300 mg séparées de 2 semaines puis de doses d'entretien de 600mg tous les 6 mois (32).

L'alemtuzumab (Lemtrada^{MD}), anticorps dirigé contre l'antigène CD52 présent notamment sur les lymphocytes T CD3+ et les lymphocytes B CD19, possède une AMM dans la SEP-RR. Le nombre de cures sous ce traitement est limité à 2 cycles initiaux, et 2 cycles additionnels si insuffisants, de 12 mg/J. La première cure s'étend sur 5 jours, la seconde, réalisée à 12 mois d'intervalle, dure 3 jours. Si ce premier cycle s'avère insuffisant, un cycle additionnel de deux injections de 3 jours espacées de 12 mois est envisageable. Ce traitement, utilisé en dernier recours, est responsable de dysthyroïdie et de troubles thyroïdiens auto-immuns (nécessitant un contrôle de la fonction thyroïdienne régulier, et ce même après l'arrêt

du traitement), de néphropathie (notamment de glomérulopathie par synthèse d'anticorps anti membrane basale glomérulaire), et de purpura thrombopénique idiopathique (32).

Un autre risque très important de ces thérapies, est la réactivation du virus JC (John Cunningham) pouvant entraîner une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). Inoffensif chez un sujet sain (70 à 80 % de la population adulte serait porteuse de ce virus), car contrôlé par le système immunitaire, il se réactive suite à une immunodépression transitoire (due à un immunosuppresseur) ou bien chronique (liée par exemple à l'infection par le VIH). Aucun vaccin n'existe à l'heure actuelle. La réalisation d'une sérologie afin d'estimer le risque de survenue d'une LEMP est nécessaire avant l'introduction du traitement (35).

II.1.8.2. Traitements des poussées

La principale molécule utilisée est la méthylprednisolone (Solumedrol^{MD}). Elle n'est efficace qu'à forte dose, les patients reçoivent généralement 1 g en IV pendant des cures allant de 3 à 5 jours. Le délai de réponse de la poussée au traitement est variable selon chaque individu (allant de quelques jours à quelques semaines), néanmoins au bout d'un mois, les effets bénéfiques de cette molécule ont totalement disparu (33). Les corticoïdes n'agissent que sur le délai de récupération des poussées, ils ne se substituent donc pas à un traitement de fond.

Un autre traitement, non médicamenteux cette fois, est possible : la plasmaphérèse. Cette technique pouvant s'apparenter à une dialyse a pour but d'éliminer du sang les anticorps néfastes qui y sont présents. C'est une technique fastidieuse et coûteuse qui n'est réservée qu'aux poussées sévères.

II.1.8.3. Traitements symptomatiques

Afin d'améliorer la qualité de vie, ces traitements vont s'attaquer à toute manifestation découlant de la maladie (tableau 1) (36)-(37) :

- Contre la fatigue, aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité. Si la fatigue est consécutive à une poussée, alors le traitement de la poussée aura un effet sur celle-ci. Pour une fatigue chronique, une adaptation du rythme de vie est nécessaire.
- Concernant les troubles anxiodépressifs, une psychothérapie, associée ou non à un traitement antidépresseur, est conseillée.
- Pour les tremblements et particulièrement ceux essentiels, on utilisera des bêta bloquants et notamment le propranolol.
- Sur la spasticité, le traitement sera adapté selon l'intensité de celle-ci. Si elle est discrète, aucun traitement n'est nécessaire, si elle est diffuse on utilise du baclofène *per os*. Elle sera administrée en voie intrathécale si la spasticité est permanente. L'utilisation de toxines botuliques est indiquée qu'en cas de spasticité focale accompagnée de ralentissements fonctionnels.

Tableau 1 : Traitements de référence des symptômes associés à la SEP

Symptôme	Traitement associé
Douleurs neuropathiques	Antiépileptique / Antidépresseurs
Douleurs non neuropathiques	Dérivés opiacés
Tremblements essentiels	Propranolol
Spasticité	Baclofène / Toxine botulique
Hyperactivité vésicale sans résidu post mictionnel	Anticholinergiques
Hyperactivité vésicale avec résidu post mictionnel	Alpha bloquants
Infections	Antibiotiques / Antimycosique / Antiviraux

II.2. Rôle des hormones dans l'immunité

Dans le système immunitaire coexiste deux types d'immunité. L'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes Th1, et impliquée dans les rejets de greffes, les réactions d'hypersensibilité retardées et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, TNF α , TNF β et IFN γ). L'IFN γ permet le recrutement des macrophages et des lymphocytes T cytotoxiques CD8+. À l'opposé, l'immunité humorale médiée par les lymphocytes Th2 est responsable notamment de la synthèse de cytokines anti-inflammatoire (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 et TGF β) et de la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B. Le développement d'un lymphocyte T immature en l'un ou l'autre Th se faisant en réponse à un antigène, mais surtout à l'interleukine qui lui est présentée. L'IL-12 provoque un développement vers Th1, l'IL-4 le programme pour devenir Th2.

II.2.1. Impact des hormones sexuelles sur l'immunité

De nombreuses études cliniques et expérimentales ont mis en évidence, par le passé, un dimorphisme sexuel au sein de la réponse immune. Les femmes ont une meilleure réponse cellulaire et humorale, à l'opposé, les hommes possèdent un thymus plus développé, une plus grande concentration d'immunoglobulines dans le plasma et une plus grande habileté aux rejets de greffes. Pour expliquer ces différences, les principales hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone et androgènes) sont mises en cause.

Les œstrogènes agissent principalement sur la régulation du ratio Th1/Th2. Son action sur les cellules immunitaires se déroule de quatre façons différentes (38)-(39) :

- De façon dose-dépendante sur la synthèse de cytokines. À dose physiologique, la sécrétion d'IFN γ est augmentée, celle de TNF α diminuée. À dose supra-physiologique, c'est, au contraire, la synthèse de l'IL-10 qui est augmentée.
- Sur la synthèse de chimiokines, notamment MCP-1 (*monocyte chemotactic protein*) et, semble-t-il, MIP1- α (*macrophage inflammatory protein*). En diminuant la sécrétion de ces deux chimiokines importantes dans la réaction inflammatoire, elle entraîne une

diminution de synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) et atténue le recrutement des granulocytes (40).

- Sur le recrutement des cellules inflammatoires en diminuant la diapédèse. Les œstrogènes diminuent l'expression membranaire de molécules d'adhésion, à la fois sur l'endothélium vasculaire (ICAM-1 et VCAM-1) et sur les cellules immunitaires (LFA-1, CD62L et CD44) nécessaires à l'adhérence de ces cellules pour traverser la paroi vasculaire.
- Sur les cellules présentatrices d'antigènes. Des doses supra-physiologiques d'œstrogènes sont capables d'inhiber la maturation des macrophages diminuant l'efficacité des cellules T, et inhibant la réponse Th1. De la même manière, les œstrogènes diminuent la présentation des antigènes par les cellules dendritiques aux lymphocytes T.

Les androgènes, et notamment la testostérone, agissent comme des immunomodulateurs de la réponse Th1 en favorisant la réponse Th2. Cette hormone agit directement sur les lymphocytes, par des effets non génomiques, en stimulant la synthèse d'IL-10 anti-inflammatoire. Une augmentation concernant l'interleukine 4 est aussi visible chez l'homme, mais ne semble pas être due à la testostérone. Enfin la sécrétion d'IL-12 est diminuée par les androgènes. Par conséquent, le système immunitaire masculin est tourné vers une principale réponse humorale (41).

II.2.2. Modifications hormonales au cours de la grossesse

Dès la fécondation, un ballet d'hormone va se mettre en place pour maintenir en vie, permettre le développement et l'accouchement de l'enfant à naître (Figure 14).

Tout commence dès l'expulsion de l'ovocyte de l'ovaire. Le follicule se transforme en corps jaune et commence à sécréter de la progestérone et des œstrogènes, leur rôle étant à ce stade-là de préparer la muqueuse utérine à recevoir le nouvel œuf fécondé en agissant sur celle-ci. Suite à la fécondation, et lors de la période de nidation intra-utérine, la couche cellulaire externe de l'œuf (composé de cellules trophoblastiques) va se mettre à sécréter l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG). Son taux double toutes les 31 h environ, atteint un pic à la 10^e semaine et persiste pendant les 3 premiers mois de grossesse. Son but est de permettre le maintien du corps jaune pendant ces 3 premiers mois, induisant de facto la persistance de la sécrétion de ses hormones. À la fin de ces 3 mois, le corps jaune dégénère en corpus albicans, le placenta prend le relais de la production de progestérone et œstrogène pour le reste de la grossesse. Leur taux ne fait qu'augmenter jusqu'à l'accouchement pour constamment adapter l'organisme de la mère à ce nouvel individu. La progestérone a initialement un rôle de décontractant musculaire afin de maintenir l'embryon dans la cavité utérine, et un rôle de vasodilatation afin de compenser l'hypervolémie physiologique liée à l'augmentation du volume sanguin lors de cette période. Pour le fœtus, cette hormone est capitale, car elle sert de base à sa propre production d'adrénaline et de testostérone. Les œstrogènes sont plutôt dévolus au développement fœtal, tout en ayant un rôle dans le relâchement des tissus. Vers la fin de la grossesse, ces deux hormones vont agir de concert afin de préparer la mère à l'allaitement. Les œstrogènes participent à la synthèse de prolactine par l'hypophyse, la progestérone sert à stimuler la croissance des glandes mammaires et à

inhiber la lactation avant l'accouchement. À la fin de la grossesse, le taux de stéroïdes chute brutalement, redonnant à l'utérus sa contractilité initiale, enclenchant le début des contractions (42).

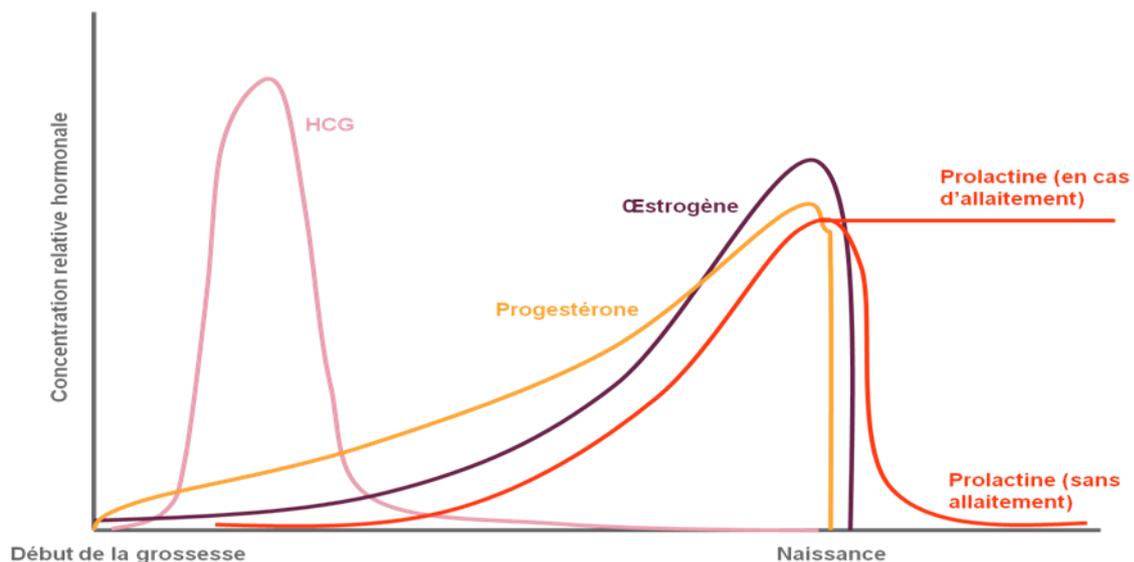


Figure 14 : Modification hormonale intervenant durant la grossesse

II.3. Connaissances actuelles sur la grossesse au cours de la SEP

La SEP touche principalement les femmes, à un âge où elles sont pleines de projets, notamment celui de concevoir un enfant. Il est donc important de connaître l'impact de cet événement sur la maladie (et *vice versa*), mais aussi de pouvoir proposer une alternative thérapeutique à la fois sans danger pour la mère et pour le futur enfant à naître.

II.3.1. Impact de la grossesse sur l'évolution de la SEP

L'influence de la période de gestation sur la SEP a longtemps été controversée. Jusqu'à la publication en 2004 de l'étude PRIMS (Pregnancy and Multiple Sclerosis, Vukusic et al. (43)), il était conseillé aux femmes atteintes de ne pas envisager de grossesse (Douglass and Jorgensen, 1948 ; Hutchinson, 1993 ; Sadovnik et al. 1994), afin d'éviter une recrudescence de la maladie intervenant pendant et après la grossesse. Mais l'étude PRIMS, grâce à une large étude épidémiologique, a changé la façon de percevoir la grossesse au cours de la SEP, se faisant, elle a aussi changé la vie de nombreuses femmes atteintes (44).

L'étude PRIMS a été réalisée sur 227 femmes et a porté sur tout autant de grossesses. Elle consistait en un suivi individualisé de chaque femme depuis l'année avant la conception et jusqu'à 2 ans après l'accouchement, soit sur un total de 45 mois. Elle a été menée comme suit : un contrôle trimestriel était réalisé sur chaque femme afin d'évaluer la présence ou non de rechutes, ainsi qu'une évaluation de la maladie grâce à la DSS. L'impact de l'analgésie par voie épidurale et de l'allaitement au sein a aussi été analysé.

Ce que les chercheurs ont pu observer au cours de cette étude, c'est qu'au lieu d'avoir à faire à une aggravation de la pathologie au cours de la grossesse, c'était, au contraire, une diminution du nombre de poussées qui avait lieu pendant ces trois trimestres, avec une diminution du risque, passant de 0,7 poussée par an à 0,5 au premier trimestre, et jusqu'à 0,2 au troisième trimestre. Ils ont aussi pu observer, et ceci comme attendu, un regain de

poussées le trimestre suivant l'accouchement passant d'un risque de 0,2 poussée à 1,2. Ce risque diminue rapidement les trimestres suivants jusqu'à retrouver celui d'avant grossesse (Figure 15). Mais malgré cette augmentation du risque, il faut noter que 72 % des femmes incluses n'ont pas eu à faire à une seule rechute durant cette période.

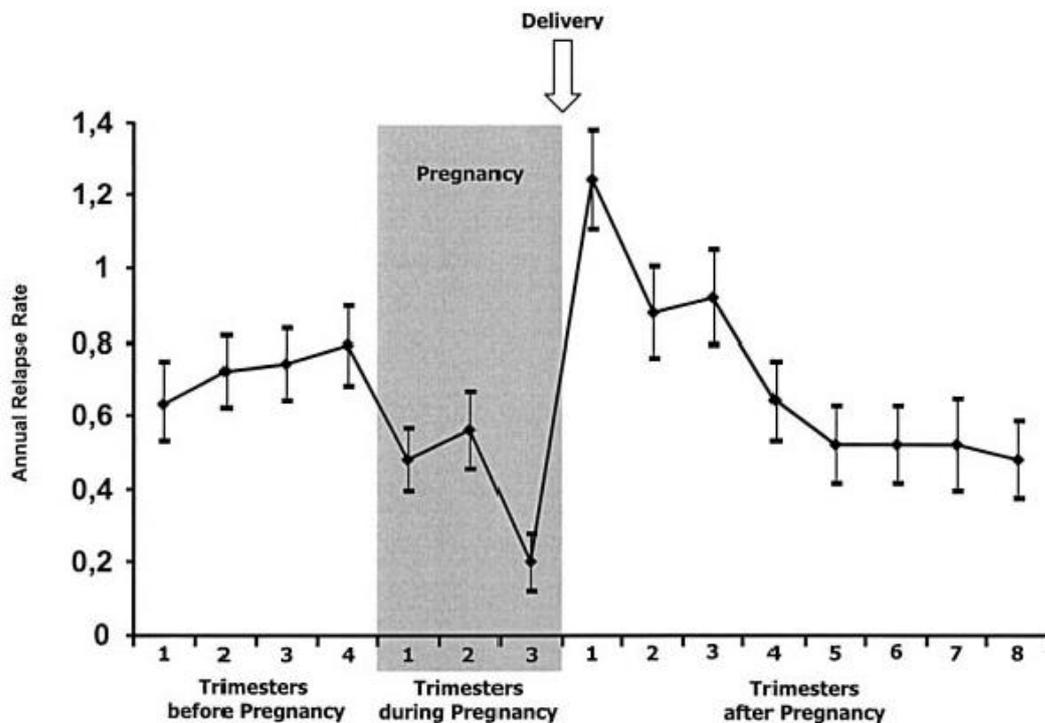


Figure 15 : Taux de rechute annuel sur l'année pré-grossesse, pendant la grossesse et sur les deux années post-grossesse (43)

Parmi tous les facteurs analysés, potentiellement en cause pour expliquer la survenue de cette recrudescence de poussés postpartum, seul trois sont significatifs. Un score DSS élevé (témoin d'un handicap élevé). Avoir au moins une poussée au cours de l'année précédant la gestation. Ainsi que subir au moins une poussée pendant la grossesse. A contrario, l'allaitement, l'analgésie par voie épidurale, l'âge au début de la maladie, et la présence de grossesses, ne semblent pas avoir d'impact sur ces poussés postpartum (Figure 16).

Explanatory variable	<i>n</i>	Odds ratio*	95% CI	<i>P</i>
No. of relapses in pre-pregnancy year	223	1.7	1.2–2.3	0.002
No. of relapses during pregnancy	223	1.8	1.1–3.0	0.02
DSS score at pregnancy onset	207	1.3	1.0–1.5	0.04
Epidural analgesia	218			
No	177	Ref.	–	–
Yes	41	1.4	0.7–2.9	0.37
Breast-feeding	208			
No	85	Ref.	–	–
Yes	123	0.8	0.4–1.4	0.37
No. of relapses before pregnancy	210	1.1	1.0–1.2	0.10
MS duration (years)	223	1.0	1.0–1.1	0.21
Age at MS onset (years)	223	1.0	0.9–1.1	0.46
Age at pregnancy onset (years)	223	1.0	0.9–1.1	0.66
No. of previous pregnancies	216	1.2	0.9–1.6	0.24
Child sex	222			
Male	115	Ref.	–	–
Female	107	0.8	0.4–1.3	0.29

Figure 16 : Facteurs influençant le risque de poussés postpartum (*odds ratio du risque d'augmentation de poussées) (43)

L'autre indicateur qui a été évalué au cours de cette étude est la progression du handicap, et concernant celui-ci, la grossesse ne semble pas avoir d'impact sur sa progression (Figure 17).

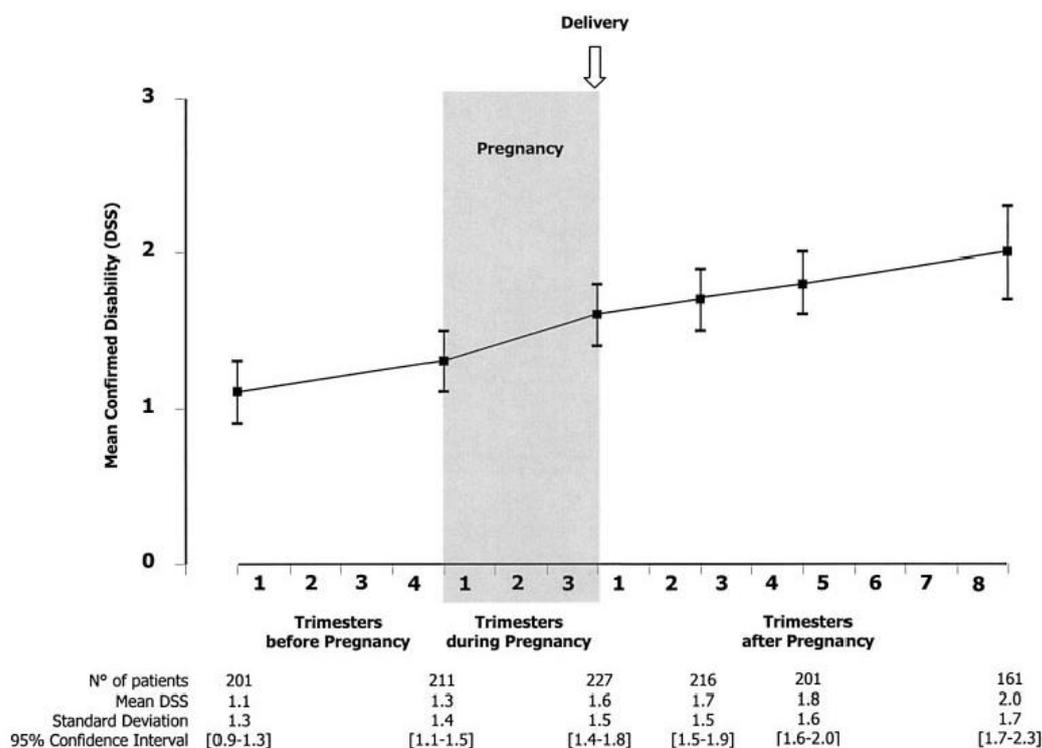


Figure 17 : Invalidité moyenne selon l'échelle DSS sur l'année pré-grossesse, pendant la grossesse et sur les deux années post-grossesse (43)

II.3.2. Impact de la SEP sur la grossesse

Selon une analyse de leur registre de naissance, menée entre 1967 et 2002, les Norvégiens ont pu observer 649 naissances de mère souffrant de SEP. Ils ont pu noter que le travail était plus difficile et nécessitait plus souvent une induction, la césarienne était elle aussi plus fréquemment utilisée. De même, la fréquence des petits poids était légèrement augmentée, mais il n'avait pas d'impact sur la survenue de malformation, de mortalité infantile et de modification du score d'Apgar (45).

Ce dernier critère évalue le bien-être du nouveau-né au cours des cinq premières minutes de vie (le test étant réalisé à la première et cinquième minute), grâce à cinq critères différents notés de 0 à 2 : la fréquence cardiaque, la respiration, le tonus musculaire, les réflexes et la couleur de la peau (Figure 18). Un nouveau-né obtenant un score en dessous de 4 nécessite une réanimation de toute urgence. S'il obtient un score entre 4 et 7, il nécessite un suivi attentif. Un score au-delà de 7 est de bon pronostic (46).

Facteur	Note de 0	Note de 1	Note de 2
Fréquence cardiaque	Pas de pouls	Moins de 100 battements / min.	Plus de 100 battements / min.
Respiration	Aucune respiration	Lente et irrégulière	Bonne
Tonus musculaire	Mou et lâche	Un certain degré de flexion dans les bras et les jambes	Bouge activement
Réflexes	Pas de réflexes	Grimaces ou froncement des sourcils lorsqu'on stimule les réflexes	Pleure vigoureusement lorsqu'on stimule les réflexes
Couleur	Bleu et pâle	Le corps est rose mais les mains et les pieds sont bleus	Tout le corps est rosé

Figure 18 : Tableau de notation du score d'APGAR (46)

II.3.3. Prise en charge de la grossesse sous SEP

La SEP ne contre-indique pas la grossesse, bien au contraire, comme vue dans l'étude PRIMIS. Sa prise en charge va quant à elle devoir évoluer pour s'adapter à cet événement, notamment concernant l'utilisation de traitements de fond. Le traitement des poussées par solumédrol est possible durant le 2^e et 3^e trimestre, mais il est contre-indiqué durant le 1^{er} trimestre.

Les interférons β devront être arrêtés dès le début de la grossesse, car ils induisent un risque accru d'avortements spontanés. De la même façon, la copaxone sera interrompue au début de la grossesse.

Le fingolimod présente des risques pour un fœtus (téatogénicité et avortements spontanés). Ainsi son introduction chez la femme en âge de procréer se fait suite à un résultat négatif à un test de grossesse. Si souhait de grossesse clairement exprimé par la patiente, l'arrêt du traitement se fait dès celui-ci. La demi-vie d'élimination de cette molécule est de 6 à

9 jours soit environ 2 mois pour éliminer toute trace de celle-ci dans l'organisme. Un moyen de contraception doit être utilisé pendant cette période suivant l'arrêt. Comme il est excrété dans le lait maternel, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter durant la prise de ce médicament.

La mitoxantrone possède des effets reprotoxiques et doit par conséquent être arrêtée dès que la patiente émet le souhait d'une grossesse. Son administration est par ailleurs conditionnée par la présentation d'un test de grossesse négatif à chaque cure, et une contraception efficace devra être poursuivie pendant 4 mois après l'arrêt. De la même façon que le fingolimod, l'allaitement est impossible sous mitoxantrone, cette molécule ayant des effets néfastes graves chez le nourrisson.

Concernant le diméthyl fumarate, peu de données existent sur son utilisation chez la femme enceinte, par conséquent son utilisation est réservée à des situations où le bénéfice pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus. De la même façon, l'allaitement n'est pas recommandé.

Le tériflunomide sera arrêté dès un souhait de grossesse exprimé. L'intervalle entre l'arrêt du traitement et le début d'une grossesse étant de 1 an sans procédure d'élimination accélérée et de 2 mois si procédure d'élimination accélérée (grâce à l'utilisation de cholestyramine [Questran^{MD}] ou de charbon actif). La cholestyramine et le charbon diminuent l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, il faudra alors envisager un autre moyen de contraception que la pilule pendant la procédure. L'objectif est d'atteindre le seuil de 0,02 mg/L, vérifié par deux dosages distants de 14 jours. À cette concentration, aucun risque pour le fœtus n'est alors attendu. L'allaitement est contre-indiqué avec cette molécule (32).

Les anticorps monoclonaux doivent quant à eux être arrêtés. Tout comme les IgG physiologiques, ils traverseraient la barrière fœto-placentaire exposant les nouveau-nés à des risques de lymphopénie. Mais la question demeure avec ceux-ci. Même s'il est recommandé de les arrêter au début de la grossesse, de nombreuses grossesses exposées ont été menées à terme sans rencontrer le moindre souci.

Concernant les examens pouvant être utilisés pour suivre la progression de la maladie, les IRM ne sont pas contre-indiquées, mais ils seront réduits au minimum afin de ne pas exposer inutilement le fœtus, à côté de cela, les divers produits de contraste sont eux absolument contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse.

II.4. Natalizumab

Le natalizumab (NTZ) est un anticorps anti intégrine $\alpha 4$ humanisé, produit par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire murine. Il appartient à la famille des immunoglobulines G de type 4 (IgG4). Mis sur le marché en 2007, les études pivot de phase III ont démontré un effet deux fois supérieur aux interférons β et à l'acétate de glatiramère dans la diminution de la fréquence des poussées et dans la progression du handicap.

II.4.1. Description générale

Comme toute immunoglobuline, c'est une grosse molécule en forme de Y avoisinant les 150 kDa, et composée de quatre chaînes polypeptidiques (Figure 19) :

- Deux lourdes (ou heavy) appelées chaîne H pesant approximativement 50 kDa chacune. Elles forment le corps et une moitié du bras de l'immunoglobuline. Elles sont constituées de quatre domaines.
- Deux légères (ou light) appelées chaîne L pesant approximativement 25 kDa chacune. Elles forment l'autre moitié du bras de l'immunoglobuline. Elles sont constituées de deux domaines.

Ces chaînes, parfaitement deux à deux identiques, sont reliées par des ponts disulfures. Les chaînes H sont responsables de la classification des immunoglobulines, chaque isotype de chaîne étant spécifique à une classe : μ pour l'IgM, δ pour l'IgD, α pour l'IgA, ϵ pour l'IgE et γ pour l'IgG. Deux types de chaînes légères appelées lambda (λ) et kappa (κ) existent avec un ratio de 2:1 chez l'espèce humaine.

Particularité des deux premiers domaines de chaque chaîne, ils diffèrent considérablement d'une immunoglobuline à une autre, c'est le domaine hypervariable de l'immunoglobuline. L'association d'un domaine d'une chaîne légère avec celui d'une chaîne lourde donne le domaine de reconnaissance de l'antigène, aussi appelé paratope. Chaque anticorps en possède deux, permettant la fixation de plusieurs antigènes. En dessous de ce paratope, on retrouve deux domaines constants, qui, avec ceux du dessus, forment le fragment FAB (*Fragment Antigen Binding*). Les domaines restants forment le fragment FC (*Fragment cristallizable*) qui correspond à la partie de l'anticorps qui interagit avec les récepteurs cellulaires.

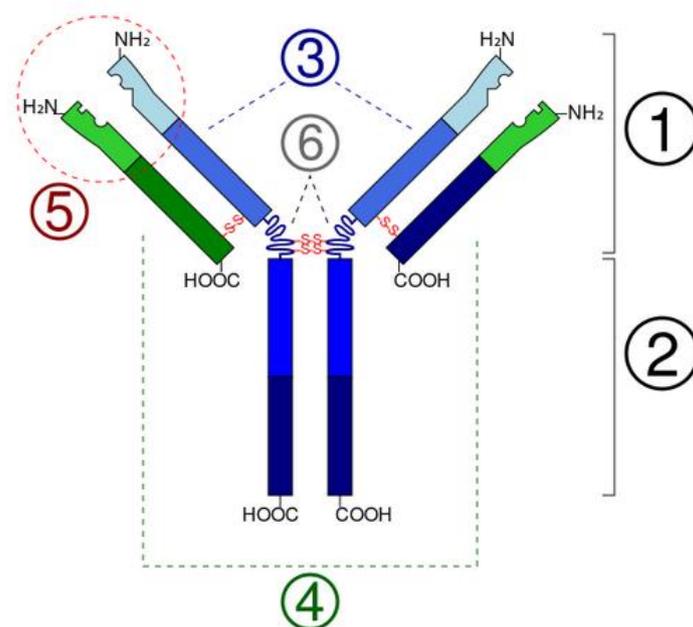


Figure 19 : Représentation schématique d'une immunoglobuline avec : le fragment FAB (1), le fragment FC (2), la chaîne lourde (3), la chaîne légère (4), le paratope (5) et la région charnière (6) (47)

II.4.2. Propriétés pharmacodynamiques

C'est un immunosuppresseur, inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion permettant le passage des leucocytes à travers les vaisseaux sanguins. Il se lie à la sous unité $\alpha 4$ des intégrines humaines présentes sur tous les leucocytes à l'exception des neutrophiles. Plus

précisément, il se fixe sur l'intégrine $\alpha 4\beta 1$, et bloque l'interaction entre celle-ci et son récepteur VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion molecule-1*). Il interagit aussi avec l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ où il bloque la liaison à la molécule MadCAM (*Mucosal adressin Cell Adhesion molecule-1*). Ces deux interactions sont primordiales pour l'adhésion à l'endothélium vasculaire (Figure 20). Le blocage de celles-ci provoque l'impossibilité aux leucocytes de traverser l'endothélium les séparant d'un tissu enflammé (Figure 21). Le VCAM-1 est très exprimé sur les vaisseaux cérébraux lors d'une inflammation de ce tissu, l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ est une cible d'une importance capitale pour diminuer la diapédèse leucocytaire au cours de la SEP. Il semble aussi que le NTZ empêche l'interaction des leucocytes présents dans une zone inflammatoire avec leur ligand de la matrice extra cellulaire et des cellules parenchymateuses, entraînant une action anti-inflammatoire *in situ* par inhibition du recrutement de cellules pro-inflammatoires (48)-(49).

Immédiatement après l'injection, le pourcentage de saturation des intégrines cibles était de 90 %, puis se maintenait autour des 70 % durant les 28 jours composant les intercures. Une liaison semblable a été observée lors de la sixième injection, ne montrant aucun effet de tolérance de l'organisme vis-à-vis du NTZ.

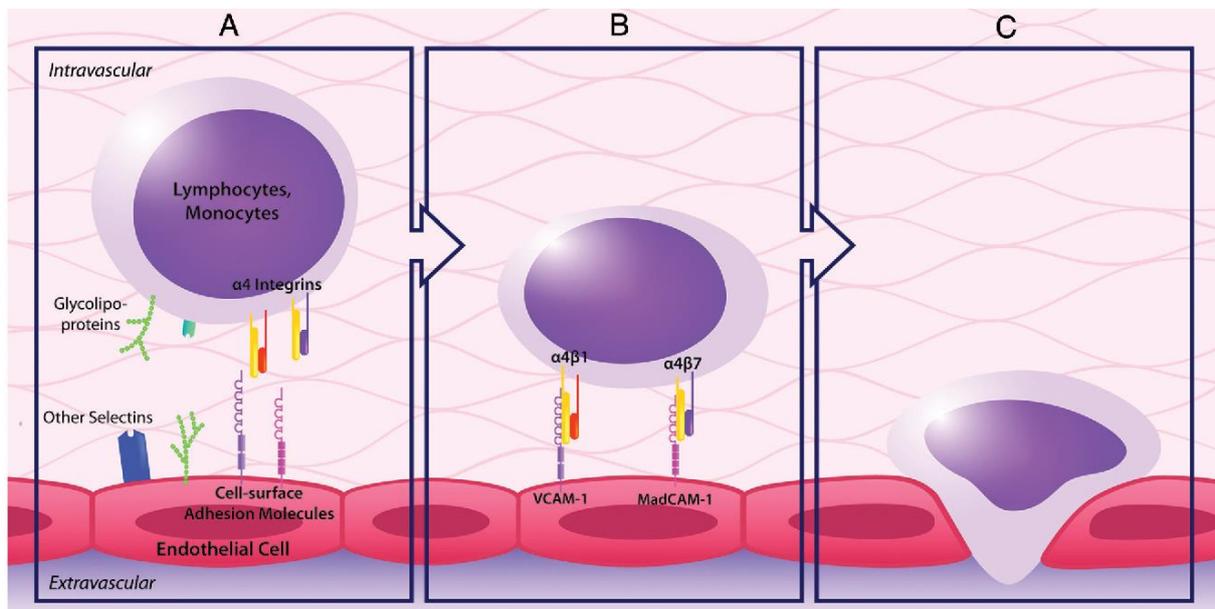


Figure 20 : Processus normal de migration leucocytaire avec les étapes de roulement (A), d'adhésion (B) et de diapédèse (C) (49)

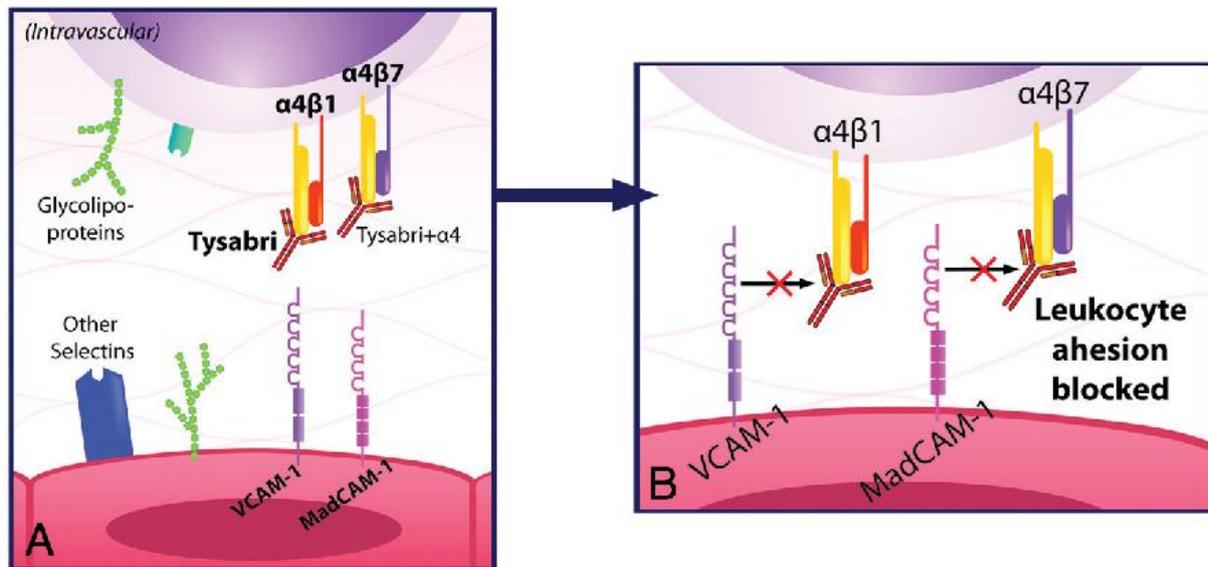


Figure 21 : Mode d'action du natalizumab sur le processus d'adhésion (49)

II.4.3. Propriétés pharmacocinétiques

Ces paramètres reposent principalement sur l'administration d'une dose fixe de 300 mg toutes les quatre semaines pendant une période d'au moins six mois.

Étant administré par voie intraveineuse, il n'y a pas de phénomène d'absorption et la biodisponibilité de ce traitement est de 100 %. Les concentrations sériques maximales observées de $110 \pm 52 \mu\text{g/mL}$ sont atteintes en 1 à 2 h après la fin de la perfusion. Celles obtenues à l'équilibre (atteint au bout de 36 semaines) sont de 23 à 29 $\mu\text{g/mL}$ (50).

Comme toute immunoglobuline, elle est totalement libre dans le sérum et ne fait appel à aucune protéine de transport. Son volume de distribution est de $5,7 \pm 1,9 \text{ L}$ (51). C'est donc une molécule qui diffuse peu en dehors du compartiment vasculaire.

Il n'y a pas à proprement parler de métabolisation, mais elle est très probablement éliminée par opsonisation, *via* le système réticulo-endothélial, une fois liée aux leucocytes. Ainsi sa demi-vie d'élimination est de 16 ± 4 jours (50), il faut donc entre 84 et 140 jours pour que la molécule soit totalement éliminée de l'organisme. Sa clairance est de $16 \pm 5 \text{ mL/h}$ (51). L'impact des dialyses sur l'élimination a été évalué sur 12 patients. Après 3 échanges plasmatiques ayant eu lieu sur une période de 5 à 8 jours, 70 à 80 % du NTZ avait été éliminé (50).

Parmi tous ces paramètres, seule la concentration sanguine est dose-dépendante ($C_{\text{max}} [1 \text{ mg/kg}] = 22,4 \pm 3,8 \mu\text{g/mL}$; $C_{\text{max}} [6 \text{ mg/kg}] = 151,9 \pm 31,7 \mu\text{g/mL}$). Les autres paramètres pharmacocinétiques ne sont pas influencés par la dose administrée. C'est aussi une molécule dont le profil pharmacocinétique ne varie pas dans le temps (48). En effet, tous les paramètres étudiés entre la 1^{ère} et la 6^{ème} injection n'ont pas changé.

II.4.4. Indications

Ce traitement est indiqué comme traitement de fond chez des patient présentant une formes très actives de SEP-RR malgré un traitement sous interféron β . Il est aussi indiqué dans le traitement des formes d'évolution rapide de SEP-RR.

II.4.5. Effets secondaires

Comme tous les médicaments, le NTZ provoque des effets secondaires principalement non recherchés et qualifiés d'indésirables. On peut grossièrement les regrouper dans 3 catégories : ceux provoqués par la voie d'administration (inflammation locale, douleur au point d'injection...), ceux provoqués par le mode d'action lui-même (Syndrome pseudo-grippal, infection, lymphocytose...) et des effets généraux, mais non dénués de gravité (hypersensibilité, troubles hépatiques...) (48).

Le principal risque lié à l'utilisation de ce traitement est l'infection. Même si le taux d'infection est quasi identique sous traitement et sous placebo leur nature est légèrement différente. Le taux d'infection liée aux virus herpétiques (virus varicelle-zona [VZV] et herpès simplex) est légèrement supérieur chez les patients sous NTZ, allant même jusqu'à provoquer encéphalites et méningites herpétiques. Mais l'infection qui est le plus à redouter est la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). Il s'agit d'une infection opportuniste provoquée par la réactivation du virus JC, conséquence directe de l'immunodépression, qui se traduit par un syndrome cérébelleux. Trois facteurs de risques exposent à un risque accru de développer cette infection : la présence d'anticorps antiviral JC, une durée de traitement par NTZ supérieure à 2 ans et un traitement immunosuppresseur utilisé avant le NTZ.

Une augmentation des lymphocytes est attendue, car directement liée au mode d'action de la molécule. En effet en diminuant la possibilité aux lymphocytes de traverser la membrane vasculaire, elle induit logiquement une augmentation du nombre de lymphocytes circulant. Cette augmentation présente pendant toute la durée du traitement peut perdurer pendant 8 à 9 mois après l'arrêt. Mais malgré cette augmentation, la formule lymphocytaire est restée dans la normale.

Au cours des études cliniques, la réaction allergique est survenue fréquemment chez 4 % des patients, et des chocs anaphylactiques sont survenus chez moins de 1 % des patients traités. Elle doit être redoutée à chaque nouvelle injection, même si le risque d'apparition est plus important lors de la première injection, ainsi que lors de la reprise du traitement après une période d'arrêt d'au moins 3 mois. Elle se manifeste par des signes caractéristiques (hypotension, hypertension, douleur et gêne thoracique, dyspnée, œdème) pouvant survenir en plus de signes classiques (prurit, érythème). Les patients doivent rester en observation pendant une heure suivant l'injection afin de s'assurer de la bonne tolérance du produit.

Des troubles hépatiques peuvent survenir spontanément tout au long de la prise en charge. Ils se traduisent par une perturbation du bilan hépatique, une hyperbilirubinémie. Les patients doivent surveiller la survenue de vomissements ou l'apparition d'un ictère, souvent signe d'un début de souffrance hépatique.

Étant un traitement mis sur le marché il y a moins de 15 ans (le 27 juin 2006 précisément) il est actuellement sous surveillance renforcée par l'EMA. Les professionnels de santé sont donc vivement encouragés à déclarer le moindre effet survenant lors de son utilisation au centre de pharmacovigilance correspondant à leur lieu d'exercice.

Tableau 2 : Effets secondaires et fréquences de survenue (48)

Classe de système d'organe MEDRA	Effet secondaire	Fréquence
Infections et infestations	Infection urinaire	Fréquent
	Infection rhinopharyngée	Fréquent
Affection du système immunitaire	Urticaire	Fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affection du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Vertiges	Fréquent
	Leucoencéphalite Multifocale Progressive (LEMP)	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Fréquent
	Nausées	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgies	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons	Fréquent
	Fièvre	Fréquent
	Fatigue	Fréquent

II.4.6. Interactions médicamenteuses

Peu de traitement sont, à l'heure actuelle, susceptible d'interagir avec le NTZ. Néanmoins, l'association avec les autres traitements de fond de la SEP est contre-indiquée. Ce n'est pas dû à un phénomène pharmacologique, mais plutôt au protocole de prise en charge de la maladie. L'association avec d'autres immunosuppresseur ou immunomodulateur est déconseillée à cause de leur action sur le système immunitaire, pouvant favoriser à terme le développement de pathologies opportunistes (48). Enfin, la vaccination à l'aide de vaccin vivant atténués est considérée comme à prendre en compte. L'état affaibli du système immunitaire du patient provoquer une « maladie vaccinale » (52).

III. Revue de la littérature

III.1. Méthodologie

La recherche a été effectuée sur PubMed de mai 2019 jusqu'au 10 juin 2019. Nous avons utilisé les termes MeSH (Medical Subject Heading) suivants : « Natalizumab », « discontinuation », « withdrawal », « pregnancy », « relapse ». Ils ont été employés dans diverses combinaisons et associations. Nous avons aussi utilisé des articles qui avaient été cités comme références dans les tout premiers articles que j'ai trouvés. Le laboratoire fabriquant le Tysabri® a aussi été interrogé. La base de données de pharmacovigilance française a été questionnée, mais face au manque de données des cas observés, ils n'ont pas été retenus.

Parmi tous les articles vers lesquels la recherche a abouti, on a volontairement refusé d'utiliser les séries de cas, les méta-analyses et les revues systématiques. Leur préférant les études indépendantes incluant plus de 20 cas et rédigées entre 2010 et 2019.

Au final onze articles ont été sélectionnés. Six d'entre eux font référence à l'activité de la maladie dans l'année suivant l'arrêt du traitement (Tableau 3), dont un concerne directement des femmes enceintes. Les cinq autres concernent la santé des nouveau-nés nés d'une mère sous traitement (Tableau 6).

III.2. Résultats

III.2.1. Arrêt du natalizumab

III.2.1.1. Conséquences sur l'activité de la maladie

Parmi les 943 personnes dont nous possédons les données, nous pouvons observer que 42,9 % d'entre eux (correspondant à 405 patients) ont subi au moins une poussée dans l'année suivant l'arrêt du NTZ. Le taux annualisé de poussée (représentant la moyenne des poussées ayant eu lieu sur une année) est passé de $0,4 \pm 0,8$ sous traitement à $1,1 \pm 1,1$ dans l'année qui a suivi l'arrêt de celui-ci sur l'intégralité de la population étudiée. Sur les 634 patients dont nous avons les données, l'EDSS moyen a légèrement augmenté, passant de 3,1 avant l'arrêt à 3,3 après l'arrêt.

Sur les 19 personnes pour lesquels nous avons les données, 5,3 % (soit une personne atteinte) présentaient au moins une lésion prenant le gadolinium avant l'arrêt, contre 68,4 % (correspondant à 13 personnes touchées) après l'arrêt du NTZ. De même, on peut observer que chez 30 personnes, le nombre moyen de lésions prenant le gadolinium est passé de $0,1 \pm 0,2$ avant l'arrêt à $0,9 \pm 1,9$ après.

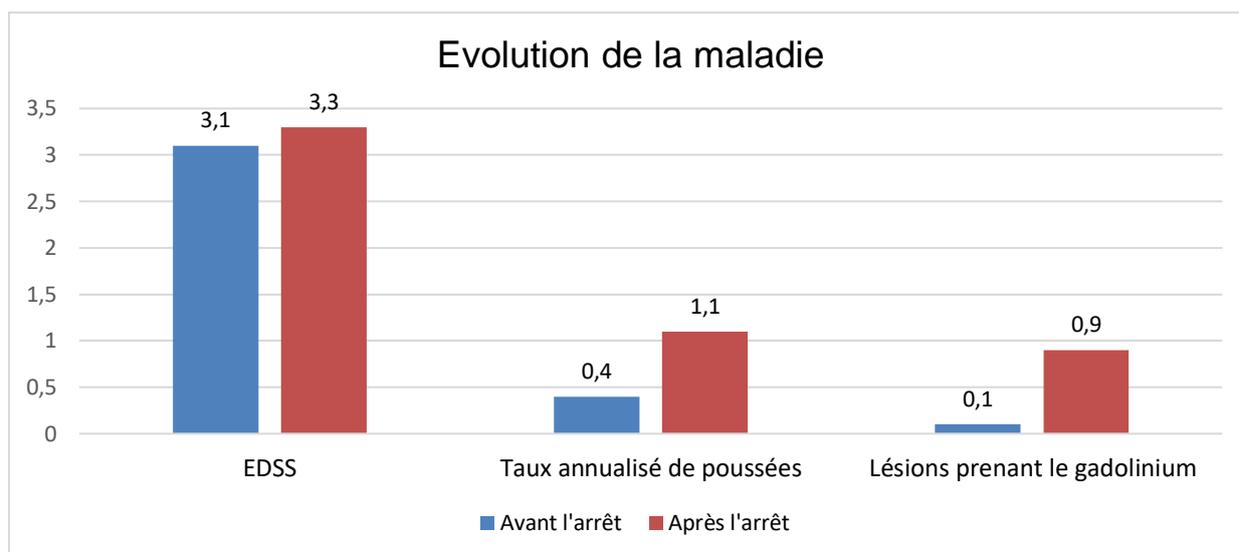
Tableau 3 : Études sélectionnées

Auteurs	Nom de l'étude	Source et année de publication
Papeix et al. (53)	Risk of relapse after natalizumab Withdrawal : Results from the French TYSEDMUS cohort	American Academy of Neurology, 2016
Iaffaldano et al. (54)	Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients	Journal of Neurology, 2016
Sorensen et al. (55)	Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients	Journal of Neurology, 2016
Kerbrat et al. (56)	Natalizumab and drug holiday in clinical practice : An observational study in very active relapsing remitting Multiple Sclerosis patients	Journal of the neurological science, 2011
Salhofer-Polanyi et al. (57)	What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting	Acta Neurologica Scandinavica, 2014

Tableau 4 : Caractéristiques de l'échantillon étudié

Nombre de personnes étudiées	1349
Âge moyen à l'arrêt ± ET (années)	36.9 ± 9,0
Durée moyenne de traitement ± ET (années)	1.88 ± 1,2
Durée moyenne de la maladie à l'arrêt (années)	10.3 ± 5,8

Pour certains patients, la discontinuation de leur traitement a provoqué une augmentation de la gravité de la maladie : c'est l'effet rebond. Mais il n'existe pas de définition précise de ce phénomène. Ainsi, Sorensen et al. le définit comme étant un taux annualisé de poussées plus élevé après l'arrêt, Kerbrat et al. considère que cet effet correspond à l'apparition de vingt (ou plus) lésions prenant le gadolinium et à des poussées plus sévères que sous traitement, Salhofer-Polanyi S et al. le définit comme étant une aggravation de l'activité de la maladie au-delà des niveaux observés avant l'utilisation du NTZ. Parmi les 604 patients de ces trois études, 18,4 % d'entre eux (soit 111 personnes) ont été victimes de cet effet rebond.



III.2.1.2. Conséquence sur l'activité de la maladie pendant la grossesse

Sur les 22 grossesses, 7 ont été découvertes alors que les femmes étaient toujours sous traitement. Dans ces cas-là, le NTZ a été interrompu dès la connaissance de cet état. Pour les 15 autres, le traitement a été arrêté en amont de la conception. Pour 9 d'entre elles, la grossesse est survenue dans les 6 mois suivant l'arrêt. Les autres ayant eu lieu au-delà de 6 mois après l'interruption du NTZ.

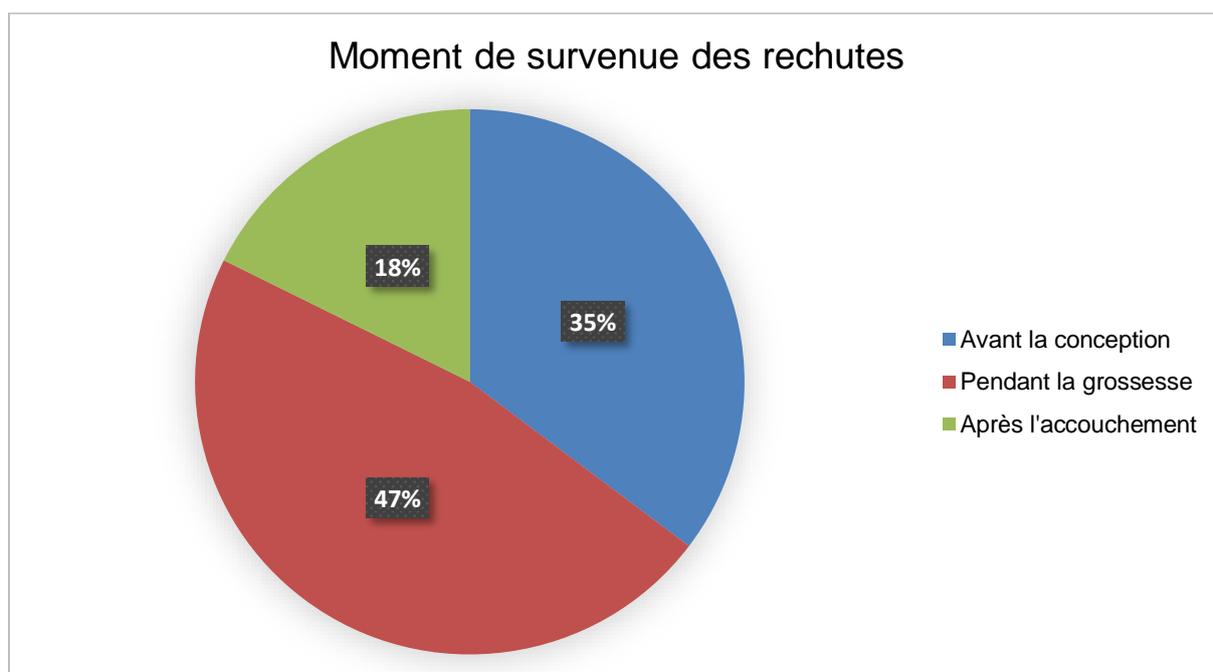
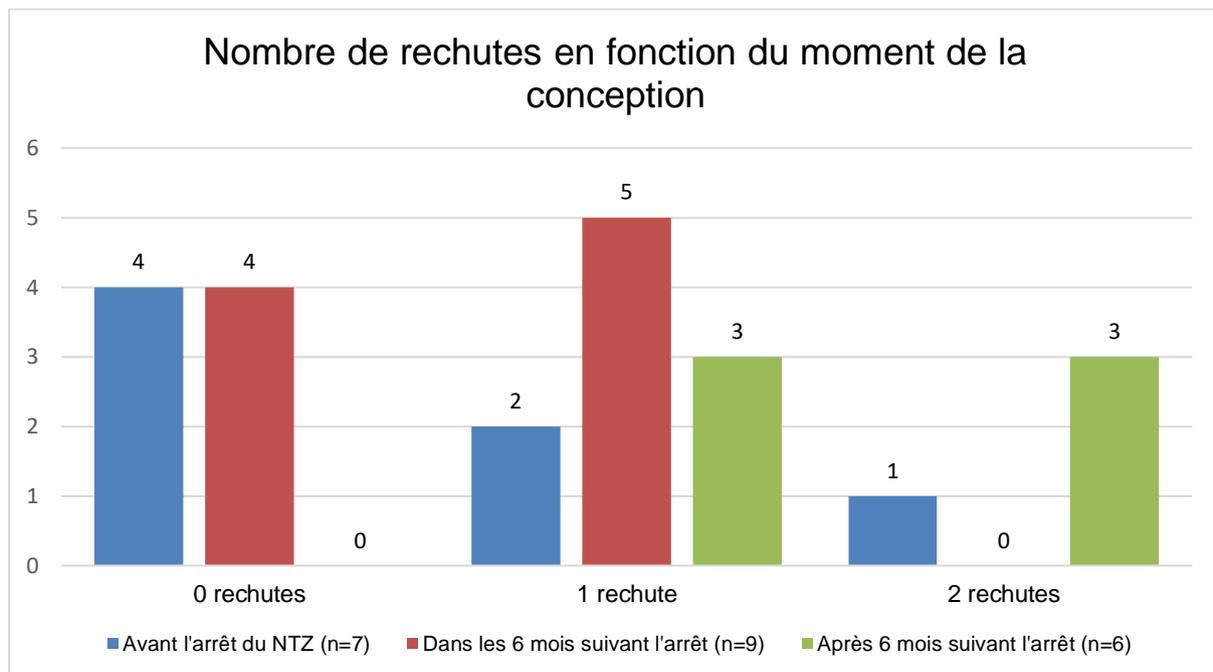
L'activité de la maladie a été observée lors de 21 grossesses (95,5 %). La seule grossesse n'ayant pas montré d'activité a été démarrée avant l'arrêt du traitement. Du point de vue radiologique, les examens IRM post-accouchement ont montré une accumulation de lésions T2 (définie comme plus de 5 nouvelles lésions T2) chez 12 femmes (54,6 %). De plus, 14 femmes ont passé une IRM contenant une imagerie T1. Sur ces 14 cas, 7 ont montré la présence de lésions T1 prenant le contraste. Ce sont en tout, 19 femmes (86,4 %) qui ont vu leur maladie progresser sur le plan radiologique.

Tableau 5 : Caractéristiques de l'étude

Auteur	Kleerekooper et al. (58)
Titre	Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS
Nombre de personnes étudiées	17
Nombre de grossesses menées	22
Âge à l'arrêt du traitement ± ET (années)	30.5 ± 4,9
Durée moyenne de la maladie au moment de l'arrêt ± ET (années)	7.0 ± 3,3
EDSS moyen au moment de l'arrêt	2.75 [1.5-6.5]
Nombre de cures moyennes au moment de l'arrêt	25.5 [10-59]

Du côté clinique, le nombre de femmes ayant subi des rechutes est passé de 1 (4,5 %) avant la fin du NTZ à 13 (59,1 %) après l'arrêt de celui-ci. Parmi les dix-sept rechutes observées, six (35,3 %) sont intervenues avant la conception, huit (47,1 %) ont été observées pendant la grossesse (2 au premier trimestre, 4 au second et 2 au troisième) et trois (17,6 %) après l'accouchement. La première rechute a eu lieu en moyenne à $7,9 \pm 3,6$ mois après l'arrêt.

L'EDSS moyen est passé de 2,75 avant l'arrêt à 3. Six femmes ont vu leur maladie progresser significativement sur le plan clinique.



III.2.2. Poursuite du natalizumab

III.2.2.1. Données actuelles connues

Tableau 6 : Études incluses

Auteurs	Nom de l'étude	Source et année de publication
Portaccio et al. (59)	Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab I: Fetal risks	American Academy of Neurology, 2018
Ebrahimi et al. (60)	Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study	SAGE publications, 2014
Haghikia et al. (61)	Natalizumab Use During the Third Trimester of Pregnancy	JAMA Neurology, 2014
Friend et al. (62)	Evaluation of pregnancy outcomes from the tysabri, pregnancy exposure registry : a global, observational, follow-up study	BMC Neurology, 2016
Hellwig et al. (63)	Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment	SAGE Publications, 2011

III.2.2.2. Conséquences sur la santé du fœtus

Tableau 7 : Caractéristiques de la population étudiée

Nombre de femmes étudiées	897
Nombre de grossesses menées	922
Durée moyenne de la maladie ± ET (années)	7.6 ± 6,7
Arrêt du NTZ > 3 mois avant la conception	341
Arrêt du NTZ < 3 mois avant la conception	171
Arrêt du NTZ pendant le 1^{er} trimestre	389
Arrêt du NTZ pendant le 2^{ème} trimestre	10
Arrêt du NTZ pendant le 3^{ème} trimestre	1
Conservation pendant toute la grossesse	10

La demi-vie du NTZ étant de 16 ± 4 jours, il faut entre 84 et 140 jours pour l'éliminer. Toutes les femmes ayant discontinué leur traitement au maximum 3 mois avant la conception ont mené une grossesse qui doit être considérée comme exposée. L'impact de cette exposition peut être observé dans la fréquence de survenue d'anomalies congénitales. Ainsi sur 488 naissances (Tableau 9), 44 (9 %) présentaient des malformations. Sur la totalité des malformations, 42 (8,6 %) sont qualifiées de mineures (n'ayant aucune conséquence sur la survie du nouveau-né), 31 (6,4 %) quant à elles sont dites majeures. Toutes les malformations observées sont plutôt hétérogènes et ne sont pas spécifiques d'un organe ou d'un système précis (Tableau 8).

Sur les 341 grossesses observées sans exposition au NTZ par Portaccio et al. (59), seuls 7 nouveau-nés (2,1 %) présentaient des anomalies, dont 4 mineures (1,2 %) et 3 majeures (0,9 %).

Tableau 8 : Classification des anomalies par système

Système	Nombre d'anomalies majeures	Nombres d'anomalies mineures
Musculosquelettique	6	8
Cardiovasculaire	8	5
Peau	1	10
Génital	2	6
Neurologique	5	1
Rénal	4	2
Gastrointestinal	0	7
Génétique	2	0
Endocrinien	0	1
Métabolique	1	0
Oculaire	1	1
Pulmonaire	1	1

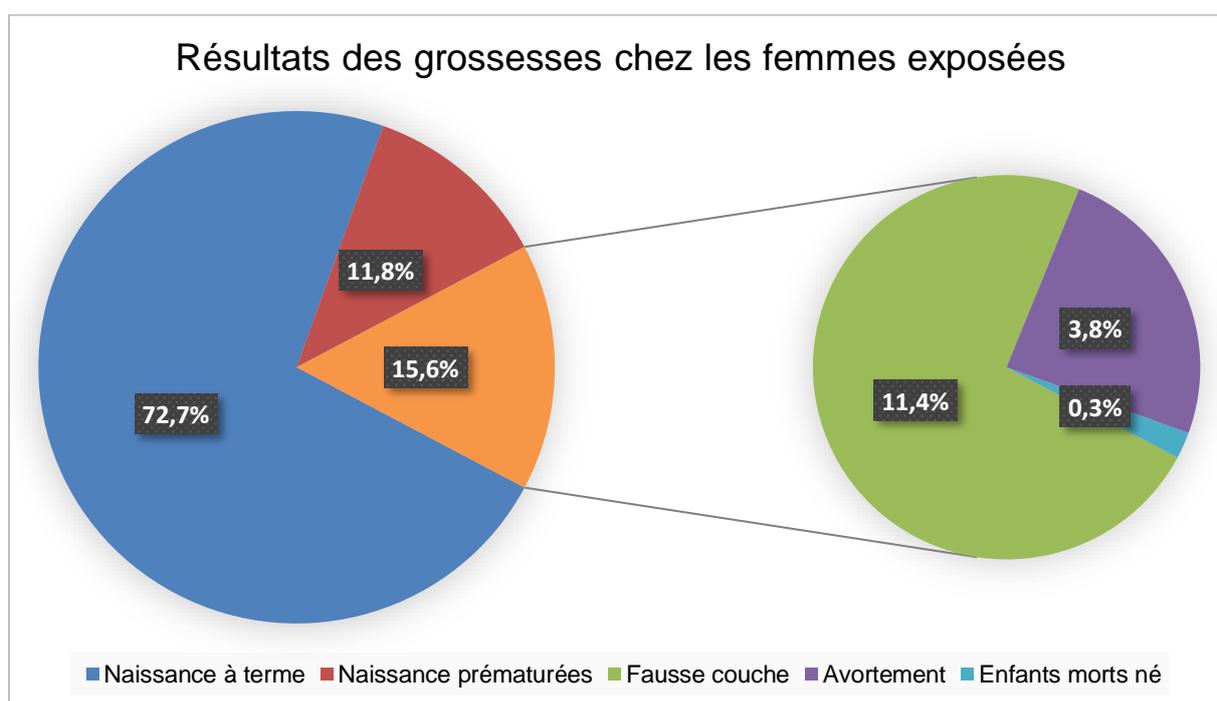
III.2.2.3. Conséquences sur la santé du nouveau-né

Sur les 581 grossesses exposées, 420 d'entre elles (72,7 %) sont allées au terme, contre 68 (11,8 %) qui ont abouti à une naissance prématurée (< 37 semaines). Parmi les autres grossesses, 2 (0,3 %) ont mené à un enfant mort-né, 66 (11,4 %) ont abouti à une fausse-couche et 22 (3,8 %) femmes ont décidé d'avorter. Sur les 434 nouveau-nés pour lesquels avons les données, 30 (7 %) présentaient un petit poids de naissance (défini comme un poids inférieur à 2500g).

Tableau 9 : Caractéristiques des nouveau-nés

Nombre de naissance total	488
Nombre de naissances prématurées (< 37 semaines de grossesse)	68
Nombre de naissances à terme	420
Poids moyen à la naissance (g) ± ET	3024 ± 416
Taille moyenne à la naissance (cm) ± ET	49.6 ± 2,4
Périmètre crânien moyen (cm) ± ET	35,2 ± 2,2

Parmi les 332 femmes non exposées, 316 d'entre elles ont donné naissance à un nouveau-né vivant (avec 63 naissances prématurées et 253 naissances à terme). Aucune femme n'a procédé à une interruption volontaire de grossesse, 22 ont perdu leur enfant dans une fausse-couche, 2 ont subi une grossesse extra-utérine et 1 a perdu son nouveau-né à la naissance.



Parmi les études présentées, seul Haghikia et al. (61) ont présenté les bilans hématologiques des nouveau-nés. Ainsi, chez les 13 nourrissons de cette étude 10 (76,9 %) présentaient des anomalies biologiques. Ces anomalies comprennent une anémie chez 8 nourrissons, une thrombocytopénie chez 6 et une leucocytose chez 5 d'entre eux. D'autres anomalies ont été observées, un taux élevé de lactate déshydrogénase (n=3) et de bilirubine (n=1) ainsi qu'un faible taux d'immunoglobuline g (n=1).

III.3. Discussion

Ce travail avait pour but de comprendre les impacts du NTZ pris pendant la grossesse sur l'évolution de la maladie et sur la santé du nouveau-né. Les données observées, qui vont dans la même direction, ont l'air de tendre vers un rapport bénéfice/risque favorable au maintien du natalizumab durant la grossesse.

Les onze études sélectionnées portent sur 1931 personnes, dont 582 femmes enceintes avec des expositions très variables au NTZ, allant d'une utilisation nulle pendant la grossesse à une exposition jusqu'à l'accouchement. Toutes ces études qui pointent dans la même direction nous permettent d'avoir une vue d'ensemble sur les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de ce traitement. Néanmoins, elles se sont montrées très hétérogènes dans la population étudiée, la taille des échantillons et dans les données présentées. De plus, nous n'avons trouvé qu'une seule étude, qui, bien que complète, concernait le retrait du NTZ pendant la grossesse. Ce qui n'est pas suffisant pour avoir une bonne vision de l'impact de ce retrait. Il est quand même très surprenant de voir le nombre important de grossesses menées sous ce traitement alors que les recommandations le contre-indiquent. Mais en France, les recommandations semblent particulièrement bien suivies car seulement deux cas étaient référencés par les structures de pharmacovigilance au moment de nos recherches.

Cette étude doit pouvoir permettre à l'ANSM de statuer sur l'utilisation du NTZ lors de la grossesse, en apportant à celle-ci des données en nombre suffisant. En effet l'agence évalue la conduite à tenir grâce à deux types de données. Celles issues des études menées sur les animaux (décrites dans le résumé des caractéristiques produits) et celles provenant de femmes exposées durant la grossesse (Annexe 3) (64). Données chez les femmes qui pouvaient être insuffisantes jusque-là.

Nous pouvons observer que l'arrêt du NTZ n'est pas anodin sur la santé des patients atteints de SEP. En effet, près de 50 % des personnes étudiées ont souffert d'au moins une rechute au cours de l'année suivant l'arrêt. De nombreuses études suggèrent que le pic d'apparition de ces rechutes démarrerait autour des 3 mois après l'arrêt et atteindrait son maximum entre 4 et 7 mois puis reviendrait au niveau d'avant l'arrêt au bout de 12 mois (65) (Figure 22). Ceci est cohérent avec la durée d'élimination du produit qui est d'environ 3 mois, et montre que c'est uniquement lors du retour de la concentration à 0 qu'un rebond de la maladie apparaît. Directement lié aux rechutes, l'arrêt du traitement s'accompagne d'une aggravation de la pathologie, tant sur le plan radiologique (on observe une augmentation de la fréquence de lésions prenant le gadolinium) que sur le plan physique par une aggravation de l'EDSS moyen.

Nous avons vu que la grossesse représentait un élément protecteur face à la maladie en observant une diminution de la fréquence des poussées pendant cette période. Il semblait donc attendu que, malgré la discontinuation du traitement, il ne soit pas observé d'effet rebond. Mais ce ne fut pas le cas, au contraire, nous avons pu observer dans l'étude de Kleerekooper et al. (58) que les rechutes étaient plus fréquentes après l'arrêt chez près de 60 % des patientes. Les patientes les plus épargnées étaient celles qui avaient démarré leur grossesse sous traitement (qui profitent du double effet de protection de la grossesse et de leur traitement), tandis que celles qui attendaient plus de 6 mois entre l'arrêt et le début de leur grossesse étaient les plus touchées (la maladie a eu le temps de se réactiver durant ce laps de temps).

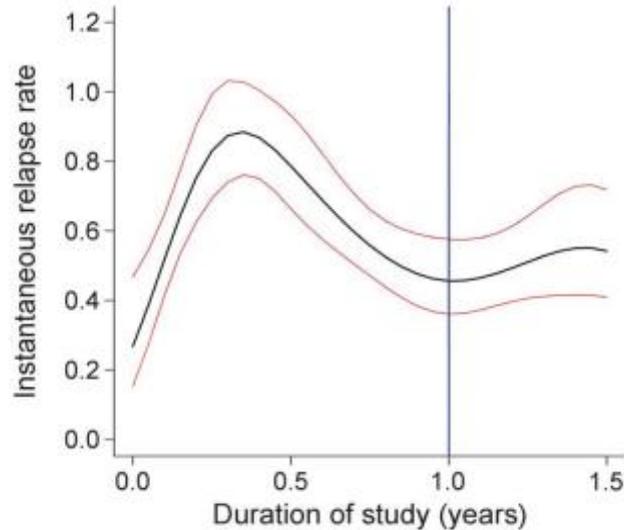


Figure 22 : Taux de rechute en fonction du temps suivant l'arrêt du natalizumab (53)

Le déroulement d'une grossesse sous NTZ n'est pas différent de celui d'une grossesse pour une femme en bonne santé. Le nombre de naissances viables (hors fausses couches, avortement et enfants mort-nés) est légèrement inférieur pour les femmes traitées (84,5 %) par rapport aux femmes porteuses de SEP non traitées (95,2 %). Mais cet écart peut s'expliquer par la différence entre les deux échantillons (panel plus important chez les femmes traitées, absence d'avortement chez celles non traitées). Parmi ces naissances viables, le taux de naissances prématurées (11,8 %) est du même ordre de grandeur que dans le monde (>10 %) (66), mais est légèrement supérieur à celui observé dans la population générale française (7,4 % en 2010) (67). À côté les nombres de naissances non viables sont similaires à ceux pouvant être observés au sein de la population générale. Pour les fausses couches, nous observons un taux de 11,8 %, ce qui est cohérent avec ce qui est montré par Delabaere et al. (68) qui observait une incidence de 13 % (fausses couches précoces [< 14 SA] et tardives comprises [> 14 SA]). Pour ce qui est de la mortinatalité, nous pouvons voir la survenue de 0,3 % d'enfants mort-nés, ce qui est inférieur à l'incidence de cet événement en France qui est de 0,9 % (69).

Malgré un taux moyen de malformation dans notre étude (9 %) supérieur à ce que l'on observe dans la population générale française (2,7 %) (70) ou américaine (3,0 %) (71). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de motif précis d'anomalies qui montreraient un effet du NTZ. En comparaison, nous avons pu observer dans le groupe témoin de Portaccio et al. (59) que le taux de malformation (2,1 %) n'était pas supérieur à celui de la population générale. De plus amples études sont donc nécessaires pour juger du caractère tératogène ou non du NTZ.

À la vue des résultats, le maintien du NTZ semble avoir peu d'impact sur la santé des nouveau-nés. Sur le plan physique, les caractéristiques sont du même ordre que celles observées dans la population générale. En effet, selon l'OMS, pour un nourrisson en bonne santé, la taille moyenne est de $49,5 \pm 3$ cm, le poids moyen est de $3,3 \pm 0,8$ kg et le périmètre crânien moyen est lui de 34 ± 3 cm (72). Néanmoins, les bilans biologiques des nourrissons étaient perturbés par la prise du NTZ lors du dernier trimestre de grossesse, surtout en ce qui concerne les lignées cellulaires hématopoïétiques. Ces perturbations peuvent être directement imputées au traitement pris par la mère, le NTZ est connu pour entraîner des troubles de

l'hématopoïèse chez les singes *cynomolgus* (48). Toutes ces anomalies sont sans gravité pour le nouveau-né, et se résolvent spontanément durant les quatre premiers mois de vie (61).

IV. Conclusion

Nous avons vu au cours de ce travail que la sclérose en plaques est une maladie qui touche les femmes en âge de procréer. Leur désir de grossesse est dès lors très impacté par la prise de leur traitement. Il est alors indispensable de pouvoir leur proposer une médication qui ne met ni en danger la mère et l'enfant, ni ne provoque un rebond de la maladie qui serait dommageable pour le bien-être de la maman.

Le natalizumab, par son apparition récente dans l'arsenal thérapeutique, n'est pas autorisé, à l'heure actuelle, durant la grossesse. Néanmoins, un retrait trop précoce de celui-ci provoque une aggravation de l'activité de la maladie qui n'est pas compensée par l'effet protecteur de la grossesse. Mais le maintien de celui-ci protège certes la mère de l'effet rebond, mais expose la progéniture à un agent potentiellement tératogène et hématotoxique. D'autres études sont en effet nécessaires pour déterminer l'activité tératogène de ce traitement.

L'équilibre idéal qui semble se dégager de ce travail est un retrait du natalizumab dans les six mois (voire trois mois au regard de la demi-vie du natalizumab) précédant la conception. Ce délai permet de couvrir un potentiel effet rebond jusqu'à la conception par un résidu de natalizumab dans le sang. Il permet aussi de ne pas exposer inutilement l'enfant durant l'organogénèse, et de protéger ses cellules sanguines vulnérables durant le troisième trimestre. Néanmoins, l'utilisation du natalizumab pendant la grossesse reste envisageable chez les femmes qui présentent une forme agressive de la maladie.

Références bibliographiques

1. Gonsette R. LA SCLEROSE EN PLAQUES : Maladie, espoirs et réalités [Internet]. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch1.pdf>
2. Hautecoeur P. L'histoire de la sclérose en plaques [Internet]. Arsep. 2012 [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf
3. Sclérose en plaques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>
4. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*. nov 2006;5(11):932-6.
5. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Revue Neurologique*. août 2009;165(8-9):671-5.
6. Fromont A, Adnet J, Vukusic S, Kazaz E, Clerc L, Villier N, et al. Confirmation d'un gradient Nord-est/Sud-ouest de prévalence de la sclérose en plaques en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. sept 2008;56(5):303.
7. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. Arsep. 2018 [cité 18 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
8. Dimitri D. Sclérose en plaques : maladie inflammatoire ou dégénérative ? *Neurologie.com*. 1 juin 2009;1(4):105-9.
9. Moreau T, Du Pasquier R. La Sclérose en plaques. [Internet]. Montrouge: DOIN; 2017 [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5101952>
10. Thérapie par les cellules souches dans la SEP. Arsep [Internet]. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Cellules-souches---patients-ARSEP.pdf
11. Leray E, Brassat D. Les facteurs de risque de la sclérose en plaque. 2018 [cité 29 juin 2018]; Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Facteurs-de-risque-de-la-SEP-complet-Leray-Brassat-mai-2018.pdf
12. Brahic M. Virus et sclérose en plaques. 2011;15:3.
13. Lünemann JD, Münz C. EBV in MS: guilty by association? *Trends in Immunology*. juin 2009;30(6):243-8.
14. Fromont A. Tabac et Sclérose En Plaques. *Le courrier de la SEP*. nov 2011;(129):5-7.
15. Meier DS, Balashov KE, Healy B, Weiner HL, Guttmann CRG. Seasonal prevalence of MS disease activity. *Neurology*. 31 août 2010;75(9):799-806.

16. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, Yeste A, Murugaiyan G, Garo LP, et al. Melatonin Contributes To The Seasonality Of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell*. 10 sept 2015;162(6):1338-52.
17. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 1 juill 2010;133(7):1869-88.
18. El-Etr M, Vukusic S, Confavreux C, Baulieu E-E, Schumacher M. Hormones sexuelles et sclérose en plaques. *Médecine & Longévité*. sept 2009;1(1):3-11.
19. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler*. 2016;22(7):878-83.
20. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 19 nov 2014;6(263):263ra158.
21. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVA and IV Clusters. *PLoS One* [Internet]. 14 sept 2015 [cité 30 oct 2019];10(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569432/>
22. 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*. nov 2013;20(11):1492-5.
23. Chofflon M. Sclérose en plaques [Internet]. Sclérose en plaques - Planete sante. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.planetesante.ch/Maladies/Sclerose-en-plaques>
24. Bartholomé E. Sclérose en plaques - Quels sont les premiers symptômes de la SEP? [Internet]. Medipedia. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/symptomes/quels-sont-les-premiers-symptomes-de-la-sep>
25. Diagnostic de la Sclérose en Plaque [Internet]. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.multiplesklerose.ch/fr/propos-de-la-sep/sclerose-en-plaques/diagnostic/>
26. Lublin FD, Rovaris M, Rojas JI, Tremlett H, Costelloe L, Duquette P, et al. Formes évolutives de la SEP. *MS in Focus*. 2009;(14):28.
27. La sclérose en plaques: une seule maladie mais des formes différentes | Roche [Internet]. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.roche.fr/pharma/sclerose-en-plaques/differentes-formes.html>
28. Symptômes, diagnostic et formes de la maladie [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/symptomes-diagnostic-formes-maladie>
29. Sindic C. Poussée ou fluctuation des symptômes? [Internet]. Medipedia. [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques-news/poussee-ou-fluctuation-des-symptomes>
30. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
31. SEP: les défauts de l'échelle EDSS [Internet]. Medipedia. [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques-news/sep-les-defauts-de-lechelle-edss>

32. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
33. Bartholomé E. Les traitements de la Sclérose en plaque [Internet]. Medipedia. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/traitement>
34. Les traitements [Internet]. LORSEP. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.lorsep.org/la-sep/les-traitements/>
35. Toussiroit É, Béreau M. Risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive et biothérapies des maladies inflammatoires chroniques. Mise au point. 2014;20:5.
36. Sclérose en plaque, guide ALD [Internet]. HAS. 2006 [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf
37. Acte et prestation, affection longue, sclérose en plaque [Internet]. HAS. 2015 [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf
38. Salem M. Estrogen, A Double-Edged Sword: Modulation of TH1- and TH2-Mediated Inflammations by Differential Regulation of TH1 / TH2 Cytokine Production. *Current Drug Target -Inflammation & Allergy*. 1 mars 2004;3(1):97-104.
39. Gourdy P, Bayard F, Arnal J-F. Œstrogènes et risque cardiovasculaire. 2005;17:7.
40. Fanti P, Nazareth M, Bucelli R, Mineo M, Gibbs K, Kumin M, et al. Estrogen Decreases Chemokine Levels in Murine Mammary Tissue: Implications for the Regulatory Role of MIP-1 Alpha and MCP-1/JE in Mammary Tumor Formation. *Endocrine*. 2003;22(2):161-8.
41. Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone Acts Directly on CD4+ T Lymphocytes to Increase IL-10 Production. *The Journal of Immunology*. 15 août 2001;167(4):2060-7.
42. Les hormones de la grossesse [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2017 [cité 14 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=hormones-grossesse>
43. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinvis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. juin 2004;127(6):1353-60.
44. Vukusic S, Confavreux C. Sclérose en plaques et grossesse. *Revue Neurologique*. mars 2006;162(3):299-309.
45. Chofflon M, Lalive P. Sclérose en plaques et grossesse [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-201/Sclerose-en-plaques-et-grossesse>
46. Indice d'Apgar [Internet]. About kids health. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=427&language=French>
47. Anticorps. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticorps&oldid=148935163>

48. Résumé des caractéristiques produit [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/TYSABRI/2016_08_31-TYSABRI-PM_F.pdf
49. Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *American Journal of Neuroradiology*. oct 2010;31(9):1588-90.
50. VIDAL - TYSABRI 300 mg sol diluer p perf - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-pharmacocinetique.htm>
51. Natalizumab [Internet]. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00108>
52. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2016;234.
53. Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debarb N, Stankoff B, Mrejen S, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. déc 2016;3(6):e297.
54. Iaffaldano P, Viterbo RG, Trojano M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. août 2016;263(8):1620-5.
55. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, Ravnborg M, Oturai A, Sellebjerg F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol*. juin 2014;261(6):1170-7.
56. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, Anani T, Coustans M, Desormeaux C, et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 15 sept 2011;308(1-2):98-102.
57. Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, Maida E, Schmied M, Leutmezer F. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting. *Acta Neurol Scand*. août 2014;130(2):97-102.
58. Kleerekooper I, van Kempen ZLE, Leurs CE, Dekker I, Rispens T, Lissenberg-Witte BI, et al. Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. janv 2018;5(1):e424.
59. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology*. 6 mars 2018;90(10):e823-31.
60. 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*. févr 2015;21(2):198-205.
61. 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*. 1 juill 2014;71(7):891-5.
62. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 24 août 2016;16(1):150.

63. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler*. août 2011;17(8):958-63.
64. Evaluation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
65. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419837809.
66. OMS | Naissances prématurées [Internet]. WHO. 2018 [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
67. Prématurité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/prematurite>
68. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. [Epidemiology of loss pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2014;43(10):764-75.
69. Données épidémiologiques générales liées à la grossesse [Internet]. HAS. 2012 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/donnees_epidemiologiques_generales_liees_a_la_grossesse.pdf
70. Anomalies et malformations congénitales [Internet]. Santé Publique France. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/donnees>
71. CDC. Data & Statistics on Birth Defects | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html>
72. OMS | Les normes de croissance de l'enfant [Internet]. WHO. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/childgrowth/standards/fr/>

Annexes

Annexe 1 : Scores fonctionnels de l'échelle EDSS

Scores Fonctionnels

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Fonction pyramidale

Score	Critères
0	Normal
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiplégie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

Fonction cérébelleuse

Score	Critères
0	Normal
1	Anormal sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

Fonction sensitive

Score	Critères
0	Normal
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres

©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org

2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

Fonction du tronc cérébral

Score	Critères
0	Normal
1	Signes uniquement
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

Fonction sphinctérienne

Score	Critères
0	Normal
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Perte de fonction urinaire

©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org

Fonction visuelle

<i>Score</i>	<i>Critères</i>
0	Normal
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée > 0,67
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint < 0,1 ; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
6	Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
X	À ajouter quand il y a pâleur temporale

Fonction cérébrale

<i>Score</i>	<i>Critères</i>
0	Normal
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Autres fonctions

<i>Score</i>	<i>Critères</i>
0	Normal
1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

Annexe 2 : Echelle EDSS

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 3 : Conduite à tenir au cours de la grossesse

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Contre-indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

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.

Rapport bénéfice risque à l'utilisation du natalizumab chez la femme enceinte présentant une sclérose en plaques

La sclérose en plaque est la première cause d'handicap non traumatique chez les moins de trente ans, et touche majoritairement des femmes. Maladie incurable, elle a bénéficié de grandes avancées ces dernières années par l'introduction du natalizumab dans l'arsenal thérapeutique. C'est cette récente utilisation qui pose problème dans la prise en charge d'une grossesse, car nous ne connaissons pas très bien les effets de cette molécule au cours de cette période. Ce travail décrit les généralités relatives à la sclérose en plaque et ses traitements. Il présente ensuite les résultats d'une revue d'articles sélectionnés pour mieux cerner les effets du natalizumab sur la maladie et le nouveau-né durant la grossesse.

Mots-clés : Natalizumab, Grossesse, Sclérose en plaque

Benefit-risk report to the use of natalizumab in pregnant women with multiple sclerosis

Multiple sclerosis is the leading cause of non-traumatic disability in the under thirty age group and affects mostly women. It has benefited from major advances by the introduction of natalizumab in the therapeutic arsenal. The recent use of this drug is problematic in the management of a pregnancy, because we don't know well the effects of the natalizumab during this period. This work first describes the generalities about multiple sclerosis and her treatment. Then he presents the results of an article review in order to better understand the effects of natalizumab on the disease and the new-born during pregnancy.

Keywords : Natalizumab, Pregnancy, Multiple sclerosis

