

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-155

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(NEUROLOGIE)

par

Arthur LIONNET

né le 01/10/1990 à TOURS

---

Présentée et soutenue publiquement le 02/10/19

---

Etude épidémiologique sur les patientes atteintes de sclérose en plaques ayant  
recouru à des procédures de Fécondation in Vitro entre 2006 et 2018 en France.

---

Président : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directeur de thèse : Professeur David-Axel LAPLAUD

## **MEMBRES DU JURY**

Président du jury et directeur de thèse : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Madame le Professeur Sandra VUKUSIC

Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

Madame le Docteur Tiphaine LEFEBVRE

Madame le Docteur Sandrine WIERTLEWSKI

## **REMERCIEMENTS**

Au Pr David-Axel LAPLAUD, président du jury et directeur de thèse, de m'avoir encadré tout le long de ce projet, de son aide et de ses précieux conseils ayant abouti à la rédaction de ce travail. Je le remercie également d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Au Pr Sandra VUKUSIC d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse.

Au Pr Pascal DERKINDEREN de m'avoir énormément aidé durant ces années d'internat. Je le remercie également de sa disponibilité et de la qualité de ses enseignements. J'espère également que nous continuerons d'alimenter nos échanges sportifs passionnés pour les années à venir.

Au Dr Sandrine WIERTLEWSKI pour sa disponibilité, sa gentillesse et sa bienveillance quotidienne. Tu as été durant l'internat d'une aide précieuse et sans faille et je t'en remercie énormément.

Au Dr Tiphaine LEFEBVRE d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie également pour ta réactivité et ta disponibilité.

A mes parents, merci pour tout : du soutien au quotidien depuis mon enfance, de votre bienveillance et de m'avoir tant apporté et appris durant ces 29 années (et pour les années à venir).

A ma sœur Caroline et mon frère Mathieu, pour tous ces moments partagés ensemble et ceux à venir, pour m'avoir transmis, avec les parents, l'amour du sport et de la médecine. Et, bien sûr, je vous remercie d'avoir « toléré » mon humour pendant toutes ces années.

A ma belle sœur et mon beau frère, Floriane et Nicolas, pour tout ces moments partagés de détente (et de fous rires). Je suis très heureux et fier de vous avoir dans la famille.

A mes grands mères, qui ne sont plus là aujourd'hui, Mounette et Mémé, et à mes grands pères, Dady et Pépé, pour l'amour qu'ils m'ont transmis durant toutes ces années.

A ma marraine Nathalie et mon parrain Hervé, pour leur bienveillance depuis mon enfance. Je vous remercie de m'avoir soutenu et de me soutenir dans l'ensemble de mes projets de vie.

A mes cousins germains, Cyril et Victor, pour tous ces moments sportifs partagés ensemble, qu'ils soient sur les courts de tennis, en montagne ou sur la mer.

A mes tantes, oncles, cousins et valeurs ajoutées pour tous les fous rires partagés ensembles, entre Préfailles, Paris et Aix-en-Provence. J'ai énormément de chance de vous avoir tous et de faire partie de cette famille.

A Marine pour ton amour, ton soutien et tes petites attentions quotidiennes. J'ai énormément de chance de t'avoir à mes côtés. Je te remercie pour ton incroyable patience, jour après jour, face à mon humour, pas toujours de bon goût il faut l'admettre.

A la team du JTMV Crew : La Iij, Benouille, Toch, Toun, Pabl', Léopold et la Roy. Même si la distance nous sépare depuis la fin du lycée, vous avez toujours été là les gars et notre amitié est restée la même. Encore merci pour tout.

A la team de médecine et particulièrement : Didi et Ciara, Gregouze et Maudouce, Lolo et Tiff, Lisou, Mimine et Cam, Nono et Léa, Pedrouze et Mahev, Toinou et Raphaëlle. On en a fait du chemin ensemble les copains depuis toutes ces années... Encore merci d'avoir toujours été là. Je ferai une mention spéciale pour le dernier arrivant alias Gab. Merci à Gilou et Valérie, c'est un bonheur de vous avoir à Nantes depuis le début de l'année. Merci également à Astrid et Paul pour les moments festifs et conviviaux passés ensemble.

A mes cointernes, avec une mention spéciale à la promotion 2014 (Flora et Alexandre), pour tous ces fous rires, soirées, déjeuners à l'internat, sessions courriers, escape game .... J'ai eu beaucoup de chance de vous avoir tous.

A toute la team des M2-thésards et particulièrement : Camillette, Carlotta, Catoche, Dams, Delphine, Julie, Jacques, Jerem', Matt, Maximilien, Morgane, Rafa (mon teammate de bureau, de pétanque, et de chants), Stefano... Sans oublier Gaïa, Iuka et Mici. Grâce à vous l'année de M2 fut un vrai bonheur au quotidien.

A l'ensemble des médecins, chefs de cliniques et assistants que j'ai eu la chance de côtoyer tout au long de mon parcours, pour ce qu'ils m'ont transmis.

A l'équipe soignante de neurologie pour m'avoir accompagné, soutenu et permis de grandir durant ces années d'internat.

A tous ceux que je n'ai pas cité ou oublié, pour tout ce qu'ils m'ont apporté sur mon chemin de vie.

## SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>I) La Sclérose en Plaques.....</b>	<b>2</b>
<b>A) Généralités.....</b>	<b>2</b>
<b>B) SEP et activité génitale féminine.....</b>	<b>13</b>
<b>II) Assistance Médicale à la Procréation .....</b>	<b>19</b>
<b>A) Généralités.....</b>	<b>19</b>
<b>B) La Fécondation <i>in vitro</i>.....</b>	<b>20</b>
<b>III) SEP et AMP.....</b>	<b>25</b>
<b>A) Influence des traitements hormonaux sur la SEP.....</b>	<b>25</b>
<b>B) FIV et SEP : Etat des lieux.....</b>	<b>26</b>
<b>C) FIV et SEP : Données physiopathologiques.....</b>	<b>29</b>
<b>IV) Problématique et Objectifs.....</b>	<b>30</b>
<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>I) Population d'étude.....</b>	<b>31</b>
<b>II) Les bases de données.....</b>	<b>31</b>
<b>III) Recueil des données.....</b>	<b>32</b>
<b>IV) Création des cartes.....</b>	<b>33</b>
<b>V) Accords réglementaires.....</b>	<b>33</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>35</b>
<b>I) Résultats issus des données locales du CHU de NANTES.....</b>	<b>35</b>
<b>II) Résultats issus des données nationales du PMSI.....</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSION – DISCUSSION.....</b>	<b>44</b>

<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>50</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>58</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>60</b>

## ABREVIATIONS

ALD : Affection de longue durée

AMP : Assistance médicale à la procréation

BOC : Bandes oligoclonales

CNAM-TS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

FIV: Fécondation *in vitro*

ICSI : *Intracytoplasmic sperm injection*

IRM : Imagerie par résonance magnétique

OFSEP : Observatoire français de la sclérose en plaques

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SEP : Sclérose en plaques

SNIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

TAP : Taux annualisé de poussées

## INTRODUCTION

### I) La Sclérose en Plaques

#### A) Généralités

##### *Historique*

La sclérose en plaques (SEP) fut a priori décrite pour la première fois au XVIIIème siècle par Jean-Martin Charcot lors de ses leçons du mardi en 1868. Il a ainsi dénommé la « sclérose en plaques disséminées » et caractérisé sur le plan clinique la pathologie : voix scandée, tremblement d'intention, nystagmus. Ces critères cliniques (non spécifiques) correspondaient en réalité à la description d'un de ses premiers patients, suspecté d'être atteint de SEP, qui était très probablement atteint finalement d'une maladie de Friedreich (1). Charcot a de plus fortement contribué à la description anatomique que l'on connaît aujourd'hui (2). (Figure 1).



**Figure 1** : « Une leçon clinique à la Salpêtrière », tableau d'André Brouillet (1857-1914).

##### *Définition et épidémiologie*

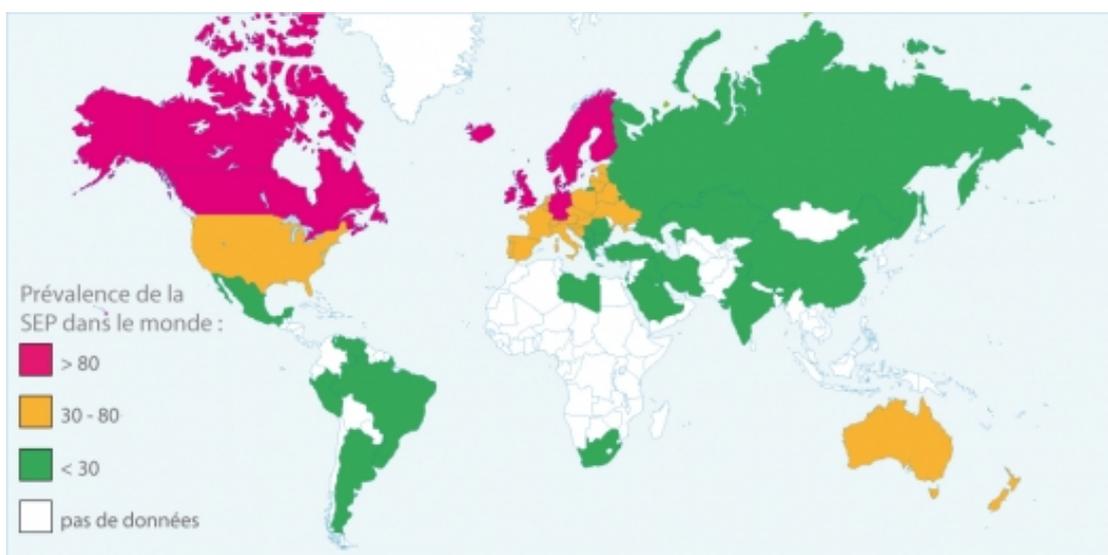
La Sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC).

Elle est la première cause de handicap d'origine non traumatique chez le jeune adulte **(3)**. Sa prévalence est hétérogène dans le monde : les plus élevées sont rapportées en Europe (108/100 000) et Amérique du Nord (140/100 000) alors que les plus faibles sont retrouvées dans l'Est de l'Asie (2,2/ 100 000) et en Afrique Sub-Saharienne (2,1/100 000). En France, en 2004, la prévalence était estimée à 94,7/100 000 selon les données de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS), qui assurent 87% de la population française **(4)**. Son incidence nationale, entre 2000 et 2007, se basant également sur les données de la CNAM-TS, fut estimée entre 7,6 et 8,8 pour 100 000 habitants **(5)**. Des études plus récentes, se basant sur les données de la caisse nationale d'assurance maladie (couvrant 97 % de la population française) ont montré une augmentation de cette prévalence en identifiant :

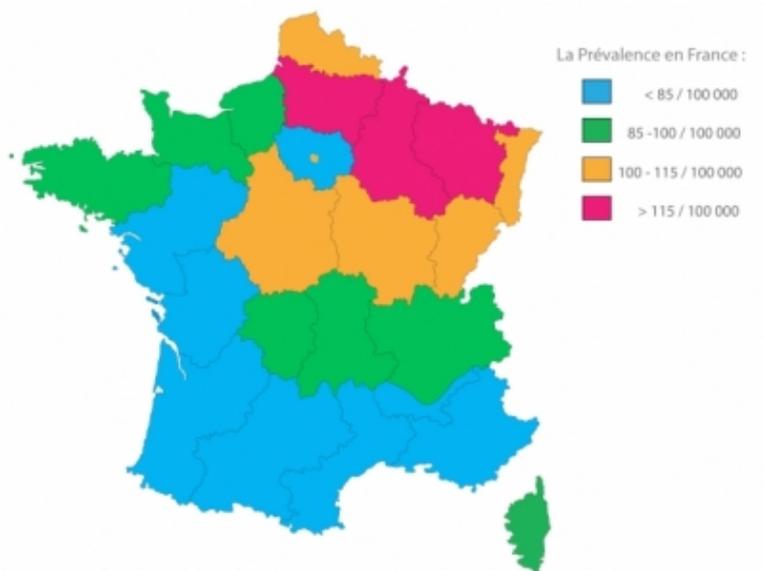
- en 2012, 99 123 personnes ayant une SEP, correspondant à une prévalence d'environ 155,6 / 100 000 habitants, en utilisant un algorithme comprenant : les hospitalisations pour SEP, les traitements spécifiques de la SEP, le statut d'Affection Longue Durée (ALD) de la SEP et l'existence d'une pension d'invalidité pour SEP **(6)**,

- et un total de 112 605 personnes ayant une SEP en France, en se basant sur les données entre 2010 et 2015, utilisant un algorithme comprenant : le diagnostic enregistré à l'admission en secteur hospitalier, les traitements spécifiques de la SEP et le statut ALD de la SEP. **(7)**

Un gradient Nord-Sud est décrit en Europe avec une prévalence plus élevée dans les pays du nord de l'Europe comparativement aux pays situés au sud du continent. Ce gradient se retrouve au sein même du territoire français, les régions du Nord-Est ayant une prévalence et une incidence plus élevée de SEP comparativement aux régions du Sud-Ouest **(4,8)**.



A.



**B.**

**Figure 2 : Prévalence de la SEP A. dans le monde ; B. en France (site de l'ARSEP)**

Elle touche principalement la femme (ratio Femme/Homme de 3/1 pour la forme Rémittente Récurrente), classiquement entre 20 et 40 ans, avec un pic d'incidence autour de 30 ans. Ce ratio se modifie chez les patients atteints de forme primitivement progressive (ratio Femme/Homme 1/1) (4,9).

Les facteurs de risques environnementaux démontrés (avec une forte association) regroupent principalement la primo infection symptomatique à EBV, la séropositivité aux IgG de l'Epstein-Barr virus (EBV) et le tabagisme actif. La carence en vitamine D semble également être associée à un risque plus élevé de développer une SEP et semble également corrélée à une activité plus importante de la pathologie, tout en sachant que l'impact de la supplémentation en vitamine D chez les patients reste insuffisamment étudié à l'heure actuelle (4,10,11).

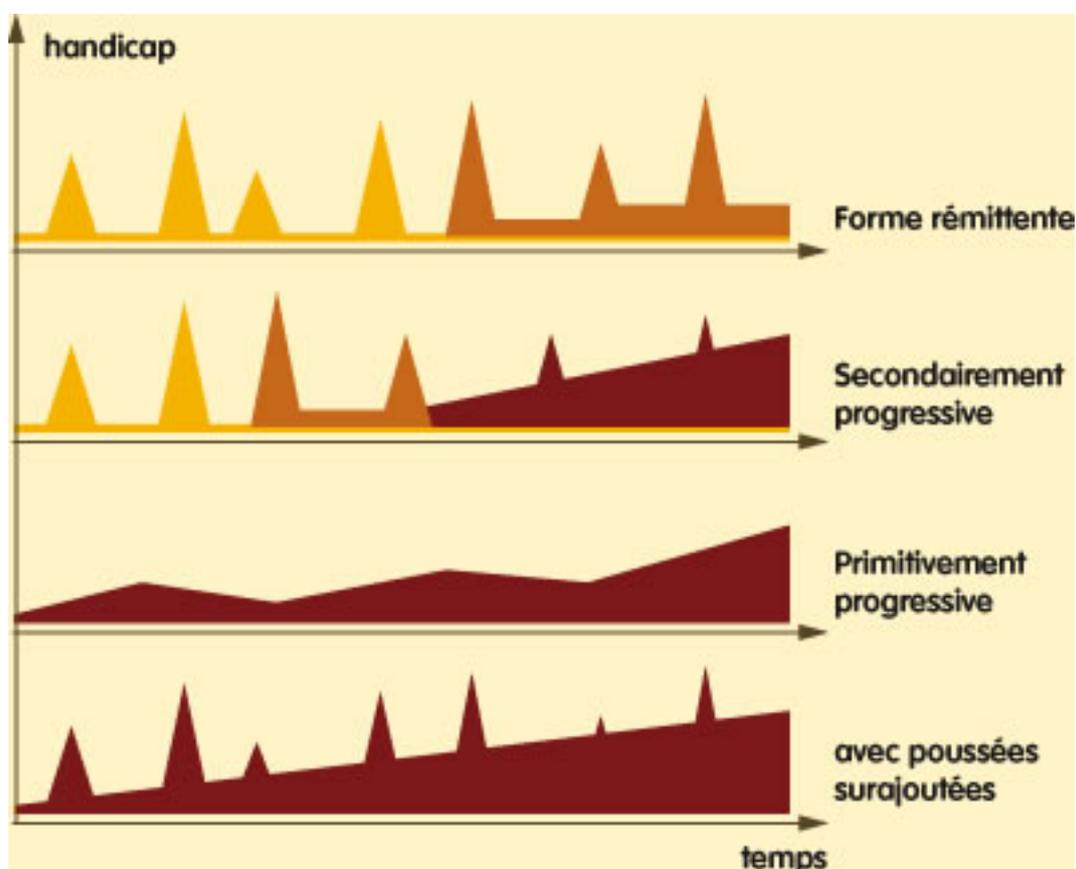
### ***Les différentes formes de la pathologie***

Dans plus de 80-85% des cas, le mode d'entrée de la pathologie se fait par une poussée inflammatoire. La forme Rémittente Récurrente (RR) constitue la plus fréquente des formes de la SEP, notamment au moment du diagnostic. La pathologie y évolue donc par poussées, pouvant être pourvoyeuses ou non de séquelles, entrecoupées de phases de rémission sans progression du handicap. Les poussées se traduisent cliniquement par l'installation rapidement progressive de symptômes neurologiques variés dépendants de la localisation de la plaque inflammatoire au sein du SNC. Il s'ensuit une phase de récupération variable (totale ou partielle) généralement sur plusieurs semaines voire mois. L'administration de bolus de

corticoïde (méthylprednisolone 1g/j pendant 3 à 5 jours) permet de réduire l'intensité et la durée des poussées (12–14).

L'aggravation progressive du handicap sans phase de rémission (et sans récupération), caractérise le passage en forme secondairement progressive (SP) de la pathologie. Elle survient chez environ 40-50 % des patients avec un délai variable de 5 à 20 ans. Elle peut s'associer ou non à des poussées inflammatoires (9,12).

Il existe également une forme primitivement progressive (PP) (10 à 15 % des cas) dans laquelle le handicap évolue d'emblée, sans phase de rémission. Elle survient plus fréquemment lorsque la pathologie débute après 40 ans, typiquement par des troubles de la marche (12,13). Ces formes progressives d'emblée peuvent s'associer ou non à des poussées (« primary progressive » sans poussée vs « progressive relapsing » avec poussées) (15).

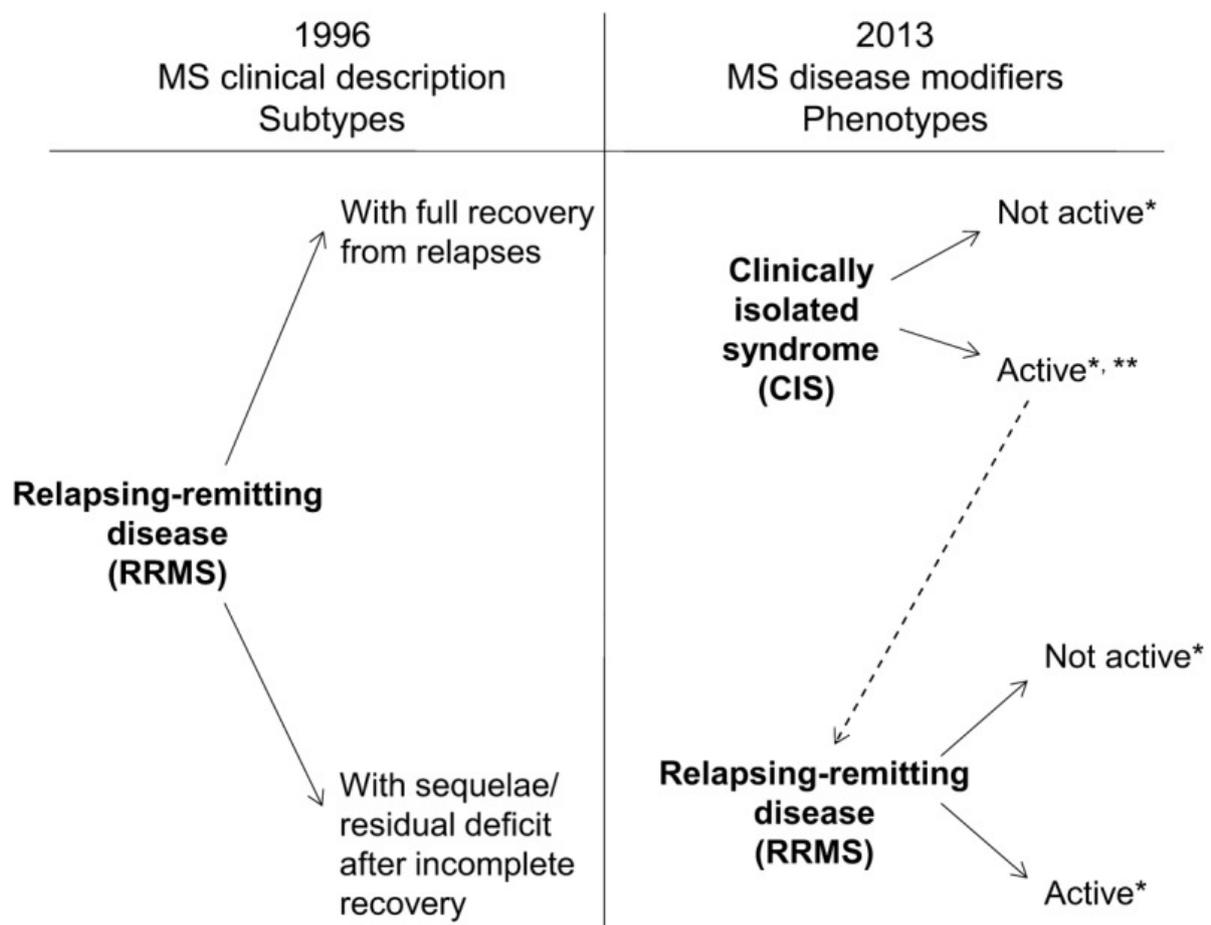


**Figure 3 : Les différentes évolutions de la pathologie (Site de Midi Pyrénées Sclérose en Plaques)**

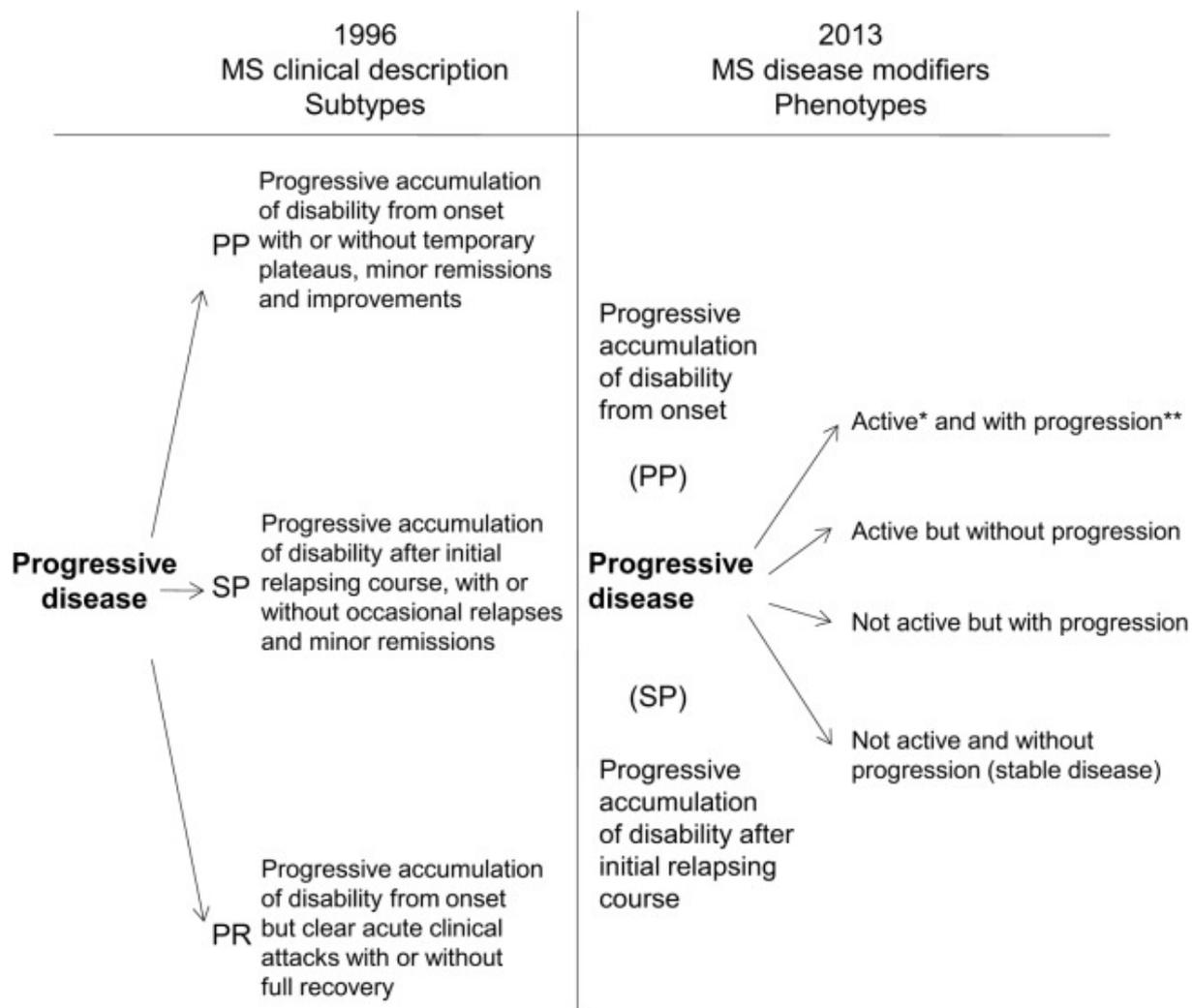
Lublin et al ont introduit en 2014 les notions d'activité de la maladie et de progression de celle-ci, reflétant, de façon théorique, respectivement la part « inflammatoire » de la pathologie et son versant « neurodégénératif ». L'activité de la SEP se basant sur une évaluation clinico-radiologique (poussées, nouvelles lésions et/ou lésions s'étendant et/ou

prenant le contraste sur les IRM de suivi). Ainsi, selon Lublin et al, un patient ayant une SEP RR n'ayant pas présenté de poussée et ayant une IRM annuelle stable peut être considéré comme ayant une SEP RR « non active » (**Figure 4**). Quant à la notion de progression de la maladie, elle fait référence à l'aggravation objectivée/mesurée du handicap durant une période définie (annuellement), en dehors de toute poussée. Cette dernière notion est intéressante car les patientes ayant des formes progressives ont une évolution qui n'est pas linéaire et peuvent rester stables pendant un certain temps. Ceci amenant les notions de SEP progressive sans ou avec progression du handicap, et pouvant être active ou non. (**Figure 5**)

Ces 2 notions sont ainsi très utilisées en pratique courante et plus en accord avec la prise en charge thérapeutique des patients à l'heure actuelle. (16)



**Figure 4: Notion « d'activité » introduite par Lublin et al en 2014. Apport de cette notion comparativement au phénotype clinique de la SEP RR décrit en 1996. (Lublin et al. Neurology, 2014)**



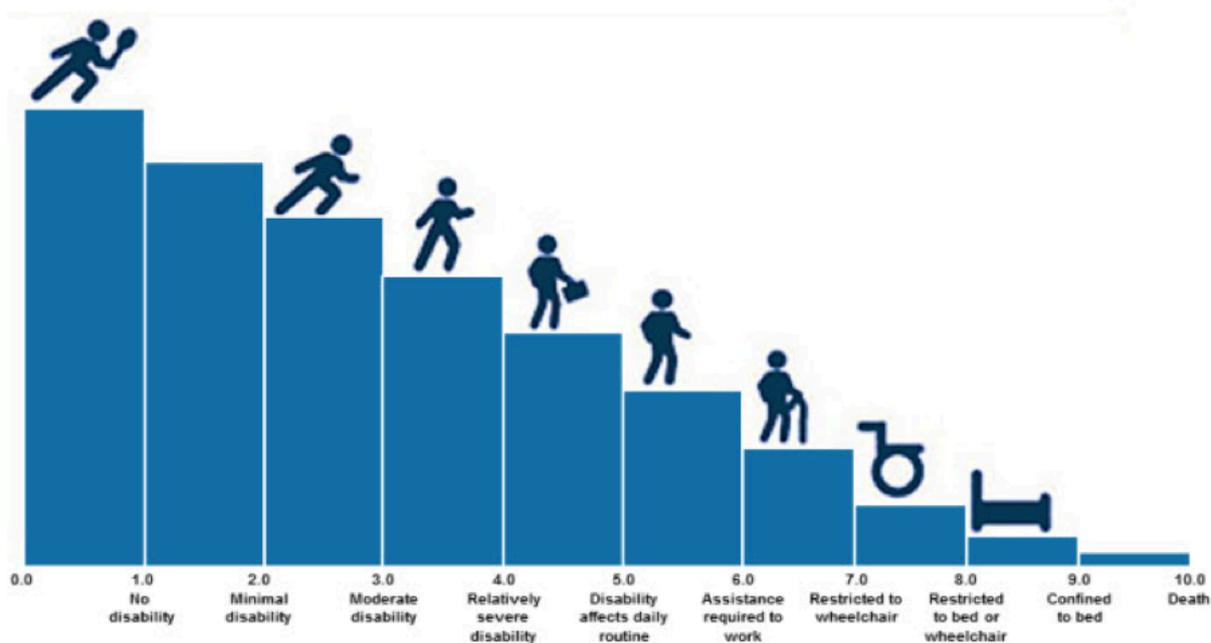
**Figure 5 : Notion de « progression » introduite par Lublin et al en 2014. Apport de ces notions « d'activité » et de « progression » comparativement au phénotype clinique de la SEP progressive décrit en 1996. (Lublin et al. Neurology, 2014)**

### *Evolution et pronostic*

A l'heure actuelle, l'évaluation du handicap se fait par une échelle standardisée : l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) (17).

Le pronostic fonctionnel de la pathologie est à l'heure actuelle bien connu et décrit suite à l'étude de plusieurs cohortes prospectives d'histoire naturelle de la maladie et d'évaluation du handicap par l'EDSS. Il a ainsi pu être déterminé que le délai moyen de survenue d'une limitation du périmètre de marche, mais restant supérieur à 500m, sans aide technique (EDSS = 4) était de 8 ans, 20 ans pour un EDSS à 6 (marche avec l'utilisation d'une aide technique unilatérale) et 30 ans pour atteindre un EDSS à 7 (marche limitée à quelques pas en intérieur à

l'aide des murs et meubles, le patient étant essentiellement confiné au fauteuil roulant) (18)  
(Figure 6).



**Figure 6 : Evolution de l'handicap selon l'échelle EDSS (Kurtzke JF. Neurology. 1983 ;33 :1444-1452)**

Le passage en forme progressive conditionne largement le pronostic fonctionnel du patient à l'heure actuelle. Le sexe masculin, un âge avancé au moment du diagnostic et une fréquence importante de poussées dans les 1ères années d'évolution de la SEP sont des facteurs prédictifs d'un risque plus élevé de passage en forme SP et d'un délai plus court de passage dans cette forme (19).

### ***Diagnostic***

Le diagnostic de SEP est posé grâce aux critères de Mac Donald modifiés (2017) se basant sur la démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle des phénomènes inflammatoires du SNC, caractérisant la pathologie (20). Le résumé des critères diagnostiques pour les formes débutant par des poussées est exposé dans le **tableau 1**.

<b>Présentation clinique</b>	<b>Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP</b>
<b>≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions</b>	<b>Aucune</b>
<b>≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion</b>	<b>DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM</b>
<b>1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions</b>	<b>DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM</b> <b>OU</b> <b>BOC spécifiques du LCR</b>
<b>1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion</b>	<b>DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM</b> <b>DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM</b> <b>OU</b> <b>BOC spécifiques du LCR</b>

**Tableau 1 : Critères diagnostiques Mac Donald modifiés 2017, pour les formes débutantes par des poussées. (Vukusic S. Site de la société francophone de la Sclérose en Plaques). DIS : Dissémination Spatiale ; DIT : Dissémination Temporelle ; BOC : Bandes Oligoclonales)**

Sur le plan radiologique (IRM), les critères de dissémination spatiale sont définis comme la présence de  $\geq 1$  lésion T2 dans  $\geq 2$  localisations caractéristiques de la SEP (périventriculaire, corticale/juxta corticale, infratentorielle et/ou moelle épinière). La dissémination temporelle est, quant à elle, démontrée par :

-la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées après injection de gadolinium

Ou

-l'apparition d'une lésion hyperintense T2 ou d'une lésion rehaussée après injection de gadolinium sur une IRM de suivi, comparativement à un examen de référence.

Une des modifications importantes comparativement aux précédents critères de 2010 est l'absence de distinction entre les lésions symptomatiques et celles asymptomatiques ainsi que la présence d'une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines qui peut remplacer le critère de dissémination temporelle.

Les critères diagnostiques de SEP progressives d'emblée diffèrent des formes RR. Ceux-ci sont définis par  $\geq 1$  an de progression du handicap (déterminé prospectivement ou rétrospectivement) libre de poussée clinique, associée à au moins 2 des 3 critères suivants :

- $\geq 1$  lésion hyper-T2 dans  $\geq 1$  localisation cérébrale caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale/juxta corticale, ou infratentorielle)
- $\geq 2$  lésions hyper-T2 dans la moelle épinière
- Présence de BOC dans le LCR (20)

## ***Traitements***

### *Généralités*

La prise en charge thérapeutique de la SEP s'inscrit, en tant que maladie chronique, dans le cadre d'un plan personnalisé de soins.

Les traitements utilisés sont de 3 grands types :

- les traitements des poussées, visant à diminuer l'intensité des poussées et accélérer la récupération clinique ;
- les traitements de fond, immunomodulateurs/immunosuppresseurs, ayant pour but de réduire l'activité de la maladie (et ainsi empêcher la survenue de poussée), d'améliorer le pronostic

fonctionnel à long terme (notamment si le traitement de fond est débuté tôt dans le cours évolutif de la pathologie) et, avec l'ocrelizumab, de limiter la progression de la pathologie dans les formes progressives ;

-les traitements symptomatiques (spasticité, asthénie, troubles sphinctériens...)

#### *Traitements des poussées*

Le traitement des poussées, si celles-ci sont invalidantes, se base classiquement, hors contre-indication, sur des bolus de 1g de méthylprednisolone (1g par jour pendant 3 à 5 jours), par voie intra veineuse ou per os (21,22). En cas d'absence d'efficacité, plusieurs options sont possibles : une nouvelle administration de méthylprednisolone ou le recours à des échanges plasmatiques. Ces traitements permettent une accélération de la récupération d'une poussée et la réduction de l'intensité de celles-ci mais n'influencent pas la qualité de la récupération ni l'évolution à long terme de la pathologie (23). Les cures d'immunoglobulines n'ont pas démontré leur efficacité en association aux corticoïdes dans cette indication et ne sont pas utilisées en pratique courante (24,25).

#### *Traitements de fond*

Les traitements de fond ont connu des avancées considérables ces dernières années avec l'émergence de nouvelles molécules, avec différents niveaux d'efficacité, ayant considérablement élargi le panel de choix thérapeutique à proposer aux patients ayant une SEP RR.

Les molécules ayant permis un gain d'efficacité ont également apporté leur lot d'effets indésirables nécessitant la prise de précautions supplémentaires lors de leur utilisation.

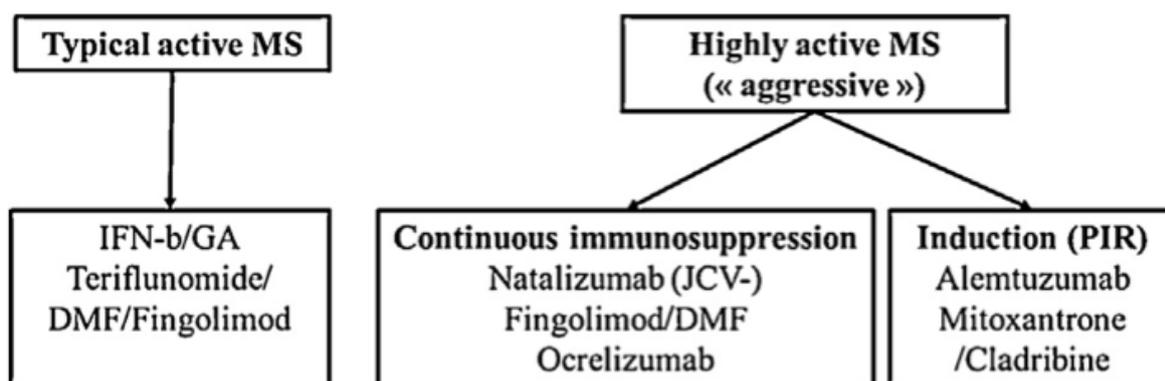
Deux stratégies thérapeutiques principales sont possibles (**Figure 7**) :

- **l'escalade thérapeutique**, en débutant par un traitement bien toléré de 1<sup>ère</sup> ligne. Celui-ci étant remplacé par un traitement plus agressif de 2<sup>ème</sup> ligne, voire 3<sup>ème</sup> ligne, en cas d'inefficacité de celui-ci.

- **l'induction thérapeutique**, en débutant d'emblée par un traitement immunosuppresseur agressif (mitoxantrone, alemtuzumab) pendant une courte durée, puis en relayant par un traitement de fond mieux toléré au long cours (réalisant une désescalade thérapeutique). Le but étant d'obtenir rapidement le « no evidence of disease activity » (NEDA), correspondant au gold standard de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement (détaillé ci-dessous). Cette stratégie a l'intérêt d'être très efficace rapidement pour les patients ayant une SEP agressive

d'emblée, avec plusieurs poussées invalidantes précocement, et d'obtenir une efficacité prolongée dans le temps (contrôle de la pathologie chez 60% des patients à 5 ans pour la mitoxantrone et à 7 ans pour l'alemtuzumab). L'inconvénient est l'exposition des patients à des effets indésirables fréquents et pouvant être sévères. Il est ainsi nécessaire d'utiliser ces traitements d'induction pendant une durée la plus courte possible permettant d'obtenir un contrôle de la pathologie en minimisant le risque lié à ces molécules immunosuppressives les plus agressives utilisées dans la SEP.

Une autre stratégie est possible à l'heure actuelle pour les patients présentant une SEP agressive. Elle repose sur l'utilisation d'autres traitements immunosuppresseurs rapidement efficaces en provoquant une immunosuppression continue (ex : natalizumab et ocrelizumab). Ces traitements sont moins agressifs que ceux utilisés dans la stratégie d'induction mais nécessitent d'être poursuivis au long cours. Il existe notamment, pour le natalizumab, un risque de rebond inflammatoire de la maladie en cas d'interruption de ce dernier (26).



**Figure 7 : Les différentes stratégies thérapeutiques dans la SEP RR. (D'après Emmanuelle Le Page, Gilles Edan. Revue Neurologique, 2018)**

L'ensemble de la prise en charge s'intègre dans un plan personnalisé de soins expliqué au patient et en accord de ce dernier.

#### *Suivi des patients traités*

Le suivi des patients est principalement clinique et radiologique.

Le NEDA constitue l'objectif actuel d'efficacité des traitements de fond mis en place dans le cadre d'une SEP. L'absence de poussées, de signes d'activité inflammatoire sur les IRM (cérébrales et médullaires) de suivi (nouveaux hypersignaux T2 de la substance blanche, rehaussement lésionnels après injection de gadolinium) et d'évolution du score EDSS sont les principales composantes du NEDA 3. Le suivi radiologique de l'atrophie cérébrale est

également réalisé chez ces patients et a été inclus dans les derniers critères NEDA 4. La décision de poursuivre ou changer de traitement se base principalement à l'heure actuelle sur l'obtention ou non de ces critères (27,28).

La bonne tolérance des traitements est également évidemment prise en compte dans l'algorithme de décision thérapeutique.

### **B) SEP et activité génitale féminine**

#### ***Evolution de l'activité de la pathologie durant la grossesse.***

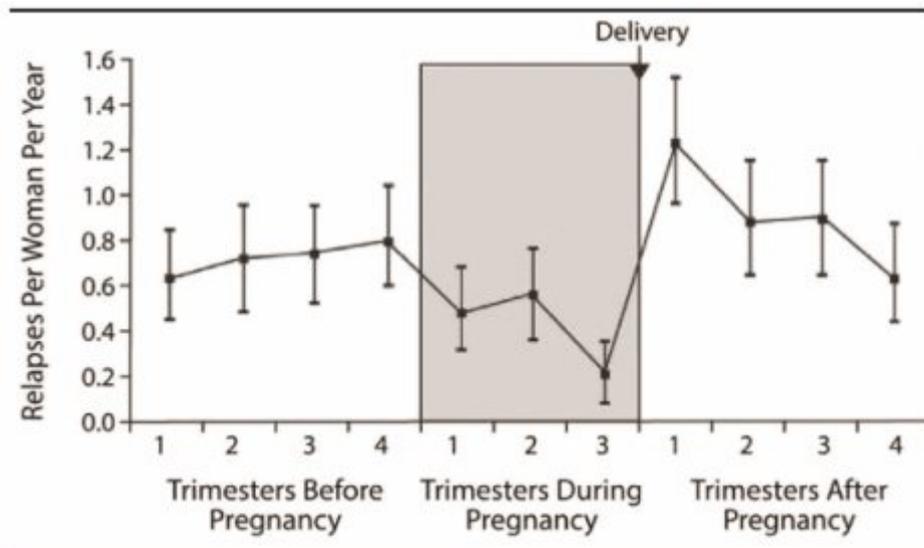
La SEP, dans sa forme rémittente récurrente, touche préférentiellement les femmes jeunes en âge de procréer.

Il est connu que les hormones sexuelles jouent un rôle important sur le cours évolutif et l'activité de la pathologie, du fait de leurs interactions avec le système immunitaire.

L'étude PRIMS, conduite en 1998, fut la première étude de grande ampleur, rétrospective, à décrire les interactions entre SEP et grossesse. Il fut observé une diminution du taux annualisé de poussées (TAP) durant la grossesse, passant de 0.7 (avant la grossesse) à 0.2 poussée par an ( $p < 0.001$ ), correspondant à une diminution relative de 66%. Cette réduction du taux de poussées était notamment plus marquée au 3ème trimestre avec, au contraire, une augmentation de ce taux de poussées pendant les 3 premiers mois de post partum, à 1.2 poussée par an comparativement à l'année précédente la grossesse ( $p < 0.001$ ) (Figure 8) (29,30).

Ces résultats furent confortés dans une revue de la littérature de 2011 de 22 études confirmant ce phénomène de diminution des poussées pendant la grossesse, suivi d'une tendance à la rechute en post partum (31).

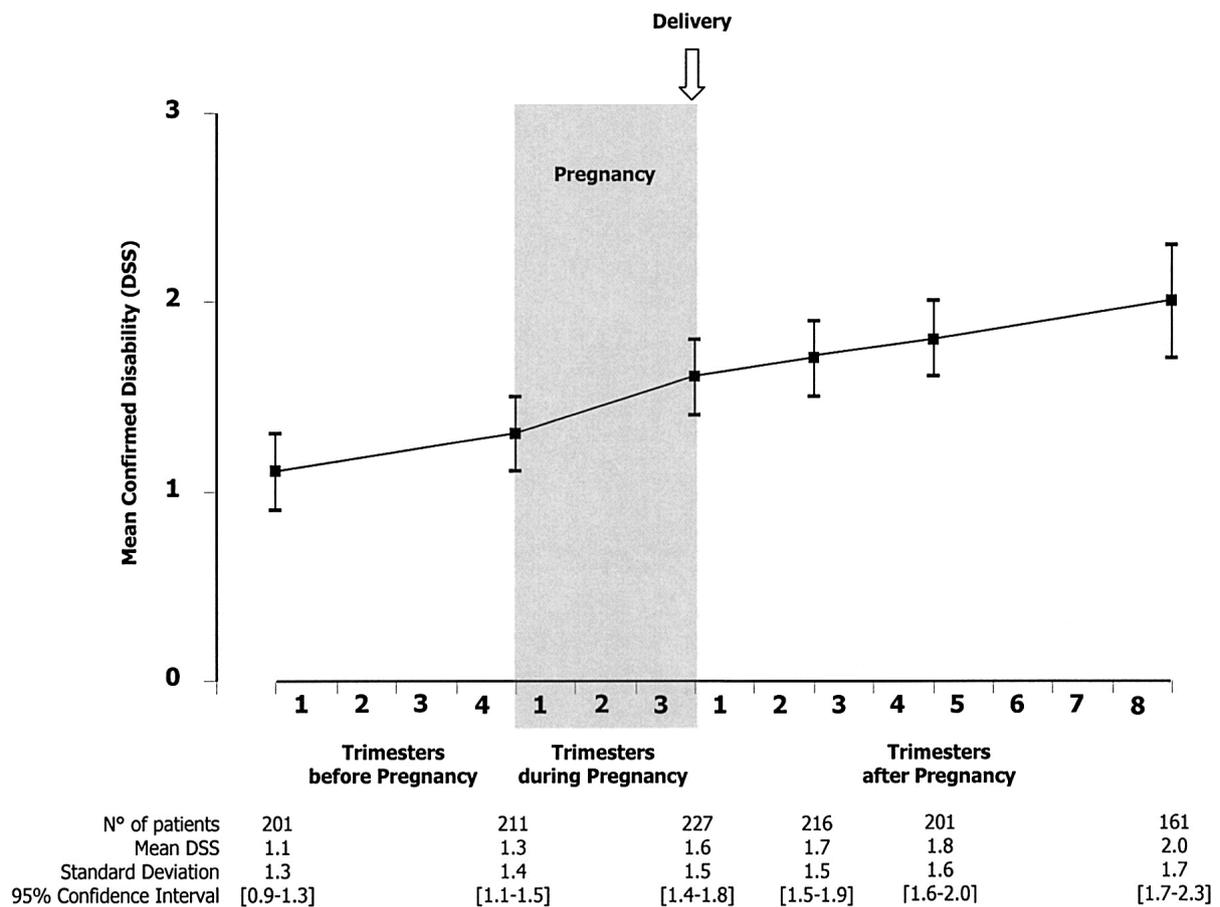
Les facteurs prédictifs de poussées en post partum identifiés étaient l'augmentation du taux de poussées dans l'année précédant la grossesse, pendant la grossesse et un EDSS élevé. (30). L'anesthésie péridurale n'était pas prédictive de la survenue de poussées (32) et n'est donc pas contre-indiquée chez les patientes atteintes de SEP. Les patientes doivent par contre être informées des symptômes sensitifs et moteurs engendrés par l'anesthésie, ceux-ci pouvant ressembler à des symptômes de poussées déjà ressenties par la patiente, et donc être générateurs d'anxiété.



**Figure 8 : Evolution du TAP avant, pendant et après la grossesse chez 227 femmes ayant une SEP (les barres verticales reflétant la moyenne et l'intervalle de confiance à 95%). (Vukusic et al. PRIMS Study. Brain. 2004)**

Malgré tout, le taux annualisé de poussées pris sur l'année de la grossesse (définie comme les 9 mois de grossesse avec les premiers 3 mois du post partum) comparativement à l'année pré-grossesse ne différait pas significativement (0.6 poussée par an). De plus, 72% des femmes ne présentaient pas de poussée en post partum.

Ces fluctuations d'activité de la pathologie pendant la grossesse et en post partum ne semblent, en réalité, pas influencer l'évolution naturelle de la pathologie à distance (reflétée par l'absence de modification du handicap (EDSS) (**Figure 9**). Ainsi, selon les données actuelles de la littérature, il n'existe pas de retentissement négatif à long terme de la grossesse sur la SEP.



**Figure 9 : Handicap moyen, selon la Kurtzke DSS (Disability Status Scale), dans l'année précédant la grossesse, pendant la grossesse et dans les 2 années suivant l'accouchement chez 227 patientes atteintes de SEP (les barres verticales reflétant la moyenne et l'intervalle de confiance à 95%). (Vukusic et al. PRIMS Study. Brain. 2004)**

La grossesse en tant que telle se déroule normalement dans la majorité des cas chez les patientes atteintes de SEP, sans différence significative dans le suivi et l'accouchement avec la population générale. En effet, les données de la littérature sont rassurantes sur les risques obstétricaux et périnataux (33), hormis dans des situations spécifiques (handicap sévère avec spasticité en adduction des membres inférieurs pouvant conduire à un accouchement par césarienne par exemple) (34). Toutefois, il fut rapporté dans deux études une légère augmentation du nombre de césariennes et de nouveau-nés de petite taille pour l'âge gestationnel, comparativement à la population générale, sans augmentation du risque d'autres complications obstétricales, de mortalité périnatale ou de malformation (35,36).

Quant au choix entre un accouchement par voie basse ou par césarienne, il doit uniquement se baser sur des critères obstétricaux.

La grossesse ne doit donc pas être déconseillée chez les patientes atteintes de SEP. Néanmoins, celle-ci doit être anticipée et programmée en privilégiant des périodes « non actives » de la pathologie pour ainsi limiter le risque de poussée pendant et après la grossesse. De plus, la question de l'interruption du traitement de fond doit être préparée et faire l'objet d'un échange entre le neurologue et la patiente en cas de projet de grossesse.

L'origine de ces variations d'activité pendant la grossesse fut étudiée et plusieurs hypothèses ont été avancées.

La sécrétion de cytokines anti-inflammatoires par l'unité foeto-placentaire (comme l'interleukine (IL) 10) régule négativement la réponse des lymphocytes T CD4+ *helper* (réponse Th) de type 1 correspondant à la réponse immunitaire à médiation cellulaire, elle-même impliquée dans l'inflammation et la destruction de la myéline du système nerveux central en cas de poussée inflammatoire de SEP. De plus, cette régulation favorise la réponse à médiation humorale (Th de type 2).

Parallèlement, la forte augmentation de la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles au cours de la grossesse favoriserait également la réponse Th 2 et inhiberait la réponse Th1. Ces hormones joueraient également un rôle sur la régulation de la sécrétion des différentes cytokines, en inhibant la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et en stimulant la sécrétion d'IL-3, IL-4 et IL-10 (médiateurs de la réponse Th2). Ainsi, les œstrogènes et la progestérone ont des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires, en promouvant la réponse Th 2. Ces effets participent à la diminution de l'activité inflammatoire de la pathologie pendant la grossesse.

D'autres rôles de ces hormones interviendraient, notamment neuroprotecteur pour les œstrogènes (rendant le système nerveux plus résistant aux dommages liés à l'inflammation). La progestérone, quant à elle, permet *in vitro* la différenciation des Th 2 et réduit la sévérité de la démyélinisation dans les modèles animaux expérimentaux de SEP (Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)) (37).

En post partum immédiat, la donne change. Le taux sanguin des hormones stéroïdes sexuelles s'effondre et il est observé parallèlement une inversion de la balance immunologique vers la stimulation d'une réponse Th 1 aux dépens de la réponse Th2. Ceci s'accompagne sur le plan clinique d'un rebond inflammatoire de la pathologie. (38,39)

Ces concepts ont ainsi permis d'apporter quelques explications cohérentes aux modifications d'activité de la pathologie observée dans les études décrites ci-dessus. Même si la réalité ne paraît pas être aussi simple (cf. p 23, Etude POPART'MUS).

### ***Traitements et grossesse***

Globalement, les traitements de fond doivent être évités au maximum pendant la grossesse. Il faut au mieux les arrêter dès que la conception est envisagée, les délais à respecter entre l'arrêt du traitement et la conception variant selon le traitement de fond utilisé (durée d'élimination, effets indésirables connus sur le fœtus, chez l'animal et chez l'homme) (40).

Des classifications évaluant le risque de ces traitements pour le fœtus ont ainsi vu le jour : la *Pregnancy classification de la Food and Drug Administration (FDA)* et celle de *l'Agence européenne des médicaments (EMA)*. Plus récemment, des recommandations de l'ECTRIMS/EAN ont également été publiées s'intéressant notamment à la question des traitements de fond de la SEP pendant la grossesse (41).

Une répartition en trois différents groupes de traitements de fond a ainsi été proposée, se fondant sur les données de sécurité d'utilisation et de gestion des traitements de fond de la SEP (42) :

- ***Le premier*** contenant les traitements pouvant être poursuivis jusqu'au début de la grossesse, incluant l'acétate de glatiramère, les interférons  $\beta$  (IFN  $\beta$ ) et le natalizumab. Au sein de ce groupe, la discussion d'arrêt du traitement doit être discutée selon la balance bénéfice/risque à l'annonce de la grossesse. Des études récentes et les recommandations publiées récemment par l'ECTRIMS/EAN sont en effet rassurantes sur l'utilisation de l'acétate de glatiramère et de l'interféron  $\beta$  en début de grossesse. La poursuite du natalizumab pendant la grossesse doit être réservée aux patientes ayant une SEP très active « agressive » à haut risque de rebond inflammatoire en cas d'interruption du traitement. Une surveillance rapprochée des signes d'anémie et de thrombopénie chez le fœtus et le nouveau-né est par contre préconisée (notamment en cas d'utilisation du natalizumab au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse).

- ***Le deuxième*** rassemblant les traitements devant être interrompu plusieurs semaines voire mois avant la grossesse, avec la nécessité de poursuivre une contraception efficace pendant toute la période d'élimination du traitement (dite de *wash out*). Les traitements concernés sont : l'alemtuzumab, la mitoxantrone, le fingolimod et le tériflunomide.

- **Le troisième** regroupant les traitements les plus récents pour lesquels les données de sécurité actuelles sont insuffisantes, nécessitant en conséquence un arrêt du traitement avant la conception. C'est le cas notamment du diméthylfumarate.

Quant au traitement des poussées pendant la grossesse, l'utilisation des bolus de corticoïdes à forte dose est possible mais à réserver aux poussées invalidantes entraînant un handicap significatif (40). Les données de la littérature restent controversées sur les risques fœtaux et obstétricaux des corticoïdes mais certaines études suggèrent une légère augmentation du risque de fausses couches et de fentes labiopalatines (surtout au 1<sup>er</sup> trimestre) (43,44).

En post partum immédiat, aucune étude n'a permis d'établir un bénéfice de la reprise précoce d'un traitement de fond pour prévenir le rebond inflammatoire de la SEP. Ceci s'expliquant notamment du fait d'un délai d'efficacité de plusieurs semaines de la plupart des molécules utilisées. Une certitude existe à l'heure actuelle : en cas d'allaitement maternel, il ne faut pas proposer de traitement de fond aux patientes (42).

L'utilisation de corticoïdes en prévention de poussées durant cette période du post-partum est une alternative intéressante du fait de la possibilité d'utiliser ce traitement en cas d'allaitement maternel. Une étude lilloise, comparant une cohorte de patiente traitée en ouvert à une cohorte historique non traitée, montra une réduction du risque de poussée dans le premier trimestre du post partum dans le groupe des patientes traitées (45). Cependant ces résultats nécessitent d'être confirmés par une étude randomisée plus robuste. Une étude rétrospective nationale utilisant les données de l'OFSEP est actuellement en cours.

Les cures d'immunoglobulines quant à elle n'ont pas montré leur efficacité dans ce contexte dans les principales études conduites à ce jour (46).

### ***SEP et Infertilité***

La SEP ne paraît pas être en elle-même responsable d'infertilité (37). En effet, les études s'étant intéressées à cette problématique ont globalement montré que la fertilité ne semblait pas impactée par cette affection, en dehors des patientes traitées par cyclophosphamide ou par corticothérapie à fortes doses (47). Cependant, les femmes atteintes de SEP ont un taux de naissance inférieur à la population générale et semble avoir recours fréquemment aux techniques d'AMP (40,48,49). Cette constatation pourrait être multifactorielle.

Des modifications de taux hormonaux sanguins ont été décrites par plusieurs équipes avec notamment une augmentation de l'hormone folliculostimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH), de la prolactine et une diminution de l'œstradiol. Il fut également rapporté

une association à des anomalies thyroïdiennes mais sans atteindre la significativité (50). Une autre étude a également montré un taux d'hormone antimüllérienne (AMH) plus faible chez les patientes atteintes de SEP comparativement à une population témoin de femme en âge de procréer, après avoir exclu les patientes traitées par mitoxantrone ou cyclophosphamide (51). Le mécanisme en cause est actuellement inconnu. L'association d'une insuffisance ovarienne prématurée avec certaines pathologies auto-immunes (notamment les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 et 2) fut évoquée comme hypothèse pouvant expliquer ces anomalies (52). Toutefois, la prévalence de ces pathologies ne paraît pas plus importante chez les patientes atteintes de SEP comparativement à la population générale.

Par ailleurs, en dehors de toutes anomalies hormonales, la SEP peut être pourvoyeuse de dysfonctions sexuelles, comme un trouble de la lubrification vaginale ou des altérations de la libido, ou sensorielles (53).

De plus, certains facteurs psychosociaux peuvent, parallèlement, influencer la prise de décision de devenir parent et ainsi repousser le projet de grossesse (54). La coexistence d'autres facteurs d'infertilité (tubaire, masculine, etc.) est également possible du fait de leurs fréquences relativement élevées dans la population souhaitant devenir parents.

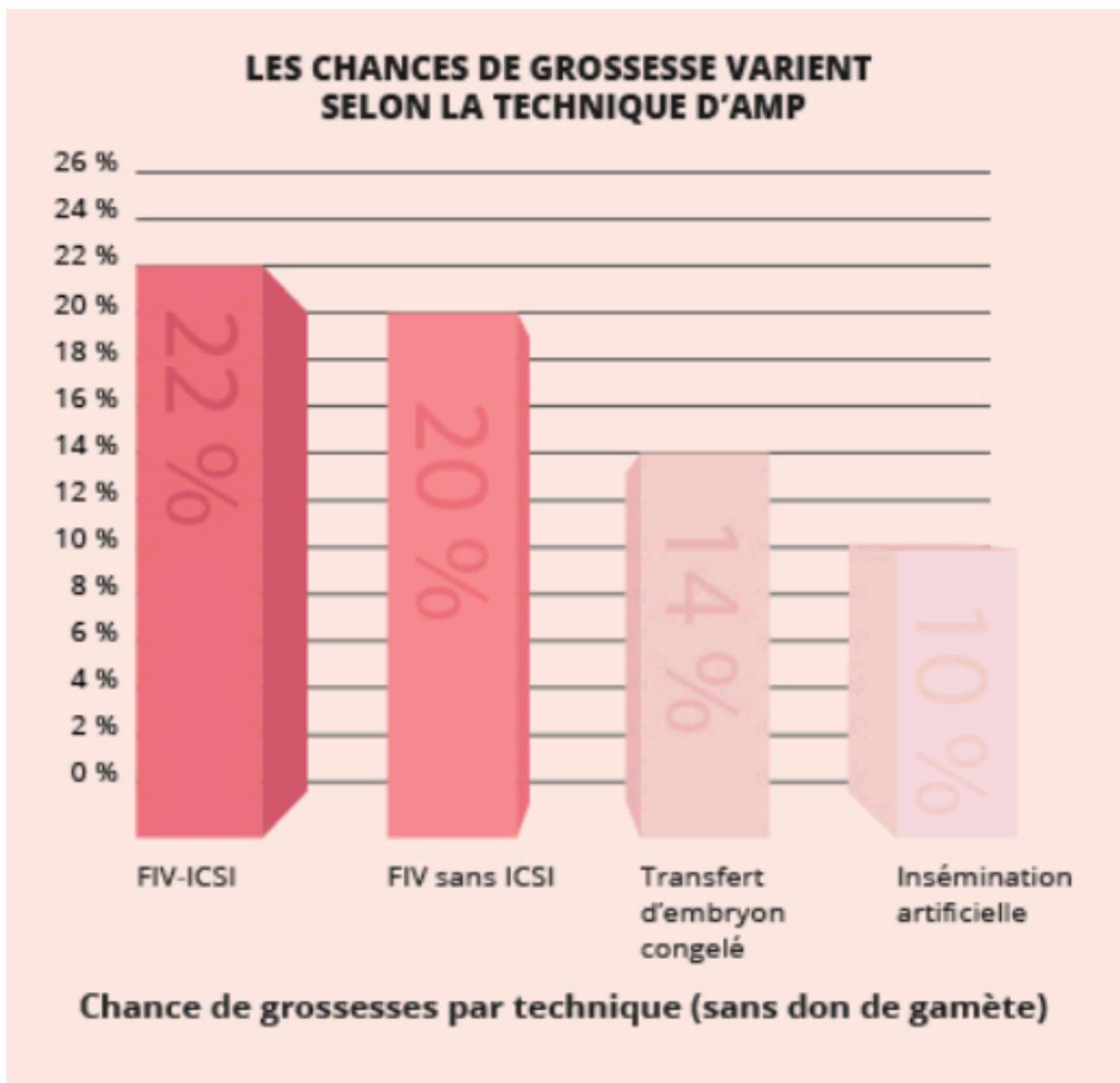
## **II) Assistance Médicale à la Procréation**

### **A) Généralités**

L'assistance médicale à la procréation (AMP) repose sur la manipulation d'un spermatozoïde et/ou d'un ovule afin d'augmenter les chances d'obtenir une grossesse. Elle est proposée et utilisée chez les couples ayant des difficultés à concevoir, sans traiter nécessairement la cause de l'infertilité.

En France, environ 97% des AMP sont intraconjugales, c'est à dire que les tentatives sont réalisées avec les gamètes des deux membres du couple. Dans 3% des cas, ces tentatives utilisent des spermatozoïdes, des ovocytes ou des embryons issus de don.

En 2015 en France, environ 1 naissance sur 32 était issue d'une procédure d'AMP, représentant 3,1% des enfants nés. Les chances de grossesse en ayant recours à l'une de ces procédures varient entre 10 et 22% selon la technique utilisée et le profil de la patiente (55) (Figure 10)

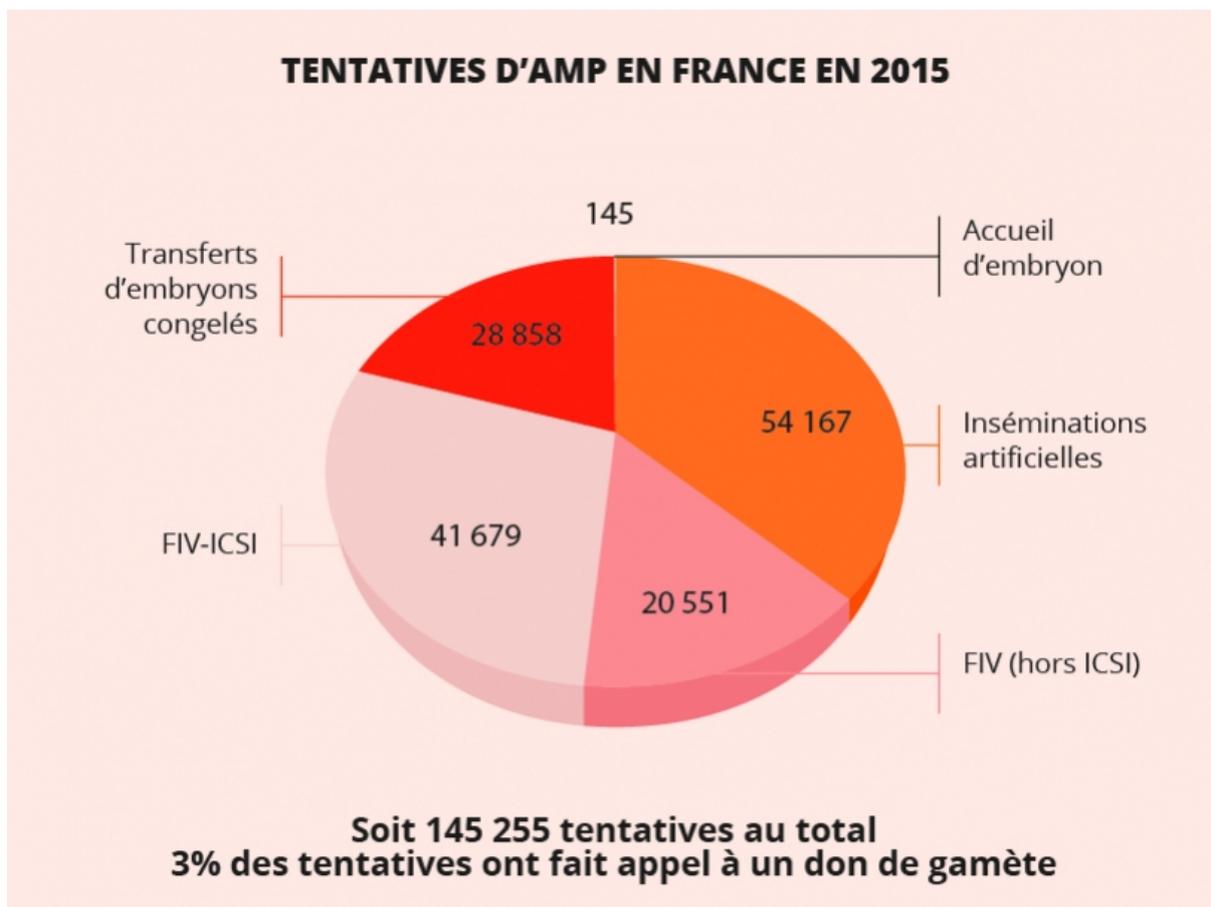


**Figure 10 : Chances d’obtenir une grossesse selon la technique d’AMP. (Source : Site de l’Inserm, d’après le rapport médical et scientifique de l’assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France 2016 de l’agence de la biomédecine)**

Globalement, si un couple présente une infertilité après 9 à 12 mois d’essais de conception, il peut avoir recours à une première technique d’AMP : l’insémination artificielle. En cas d’échecs de plusieurs tentatives, le nombre d’essais dépendant des centres, il est proposé au couple une fécondation *in vitro* (FIV), *in vitro* car la fécondation se déroule en dehors du corps de la femme. Le délai d’accès à la FIV dépend également de l’âge de la femme : au-delà de 38 ans, il est fréquent de rapidement proposer la FIV qui offre de meilleures chances de succès.

**B) La Fécondation In Vitro**

Elle représentait 63% des techniques d’AMP utilisées en 2015 (55) (Figure 11).



**Figure 11 : Les différentes techniques d'AMP utilisées en France en 2015. (Source : Site de l'Inserm, d'après le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France 2016 de l'agence de la biomédecine)**

Cette procédure se déroule en plusieurs étapes (**Figure 12**). La stimulation ovarienne constitue la première phase du processus. Elle se décompose en 3 sous-étapes :

1- **Phase de blocage**, utilisant soit des agonistes ou des antagonistes de la GnRH visant à bien contrôler les effets du traitement stimulant prescrit et donc à empêcher une ovulation spontanée en mettant au repos l'hypophyse et les ovaires.

2- **Phase de stimulation**, utilisant de la FSH, dont le but est de stimuler les ovaires et donc la croissance et la maturation de plusieurs follicules, une fois le blocage des ovaires obtenu. Cette phase fait l'objet d'un « monitoring » des ovaires en contrôlant de façon répétée le taux d'œstradiol dans le sang et en réalisant une échographie des ovaires.

3- **Phase de déclenchement de l'ovulation**, utilisant de l'hormone hCG (l'hormone gonadotrophine chorionique humaine) en une injection unique, permettant de provoquer l'ovulation dans un délai de 32 à 38 heures. Cette sous-étape est initiée une fois que plusieurs

follicules d'une taille suffisante soient obtenus et que le taux d'œstradiol ait atteint un certain seuil.

Après une stimulation ovarienne visant à obtenir des follicules matures, une ponction folliculaire (du liquide contenu dans les follicules matures) est réalisée par voie vaginale, au bloc opératoire, sous contrôle échographique. Parallèlement, un prélèvement de sperme est réalisé auprès du conjoint. Après préparation des ovocytes identifiés au sein du liquide folliculaire prélevé, les spermatozoïdes recueillis sont mis au contact de ceux-ci *in vitro* dans une boîte de culture contenant un milieu liquide nutritif et incubés à 37°C. Les spermatozoïdes mobiles vont ainsi venir spontanément au contact de l'ovocyte et un seul fécondera un ovocyte, c'est l'étape de fécondation *in vitro* en tant que tel. Après une étape de contrôle du développement embryonnaire *in vitro* (le zygote (ovocyte fécondé) devenant un embryon de 2 à 4 cellules en 24h puis de 6 à 8 cellules 24h plus tard) vient l'étape de transfert embryonnaire. Ce dernier est un geste visant à déposer l'embryon au sein de l'utérus pour qu'il s'y développe jusqu'à son implantation. Celle-ci réussie, une grossesse sera obtenue, concluant avec succès cette technique **(56,57)**.

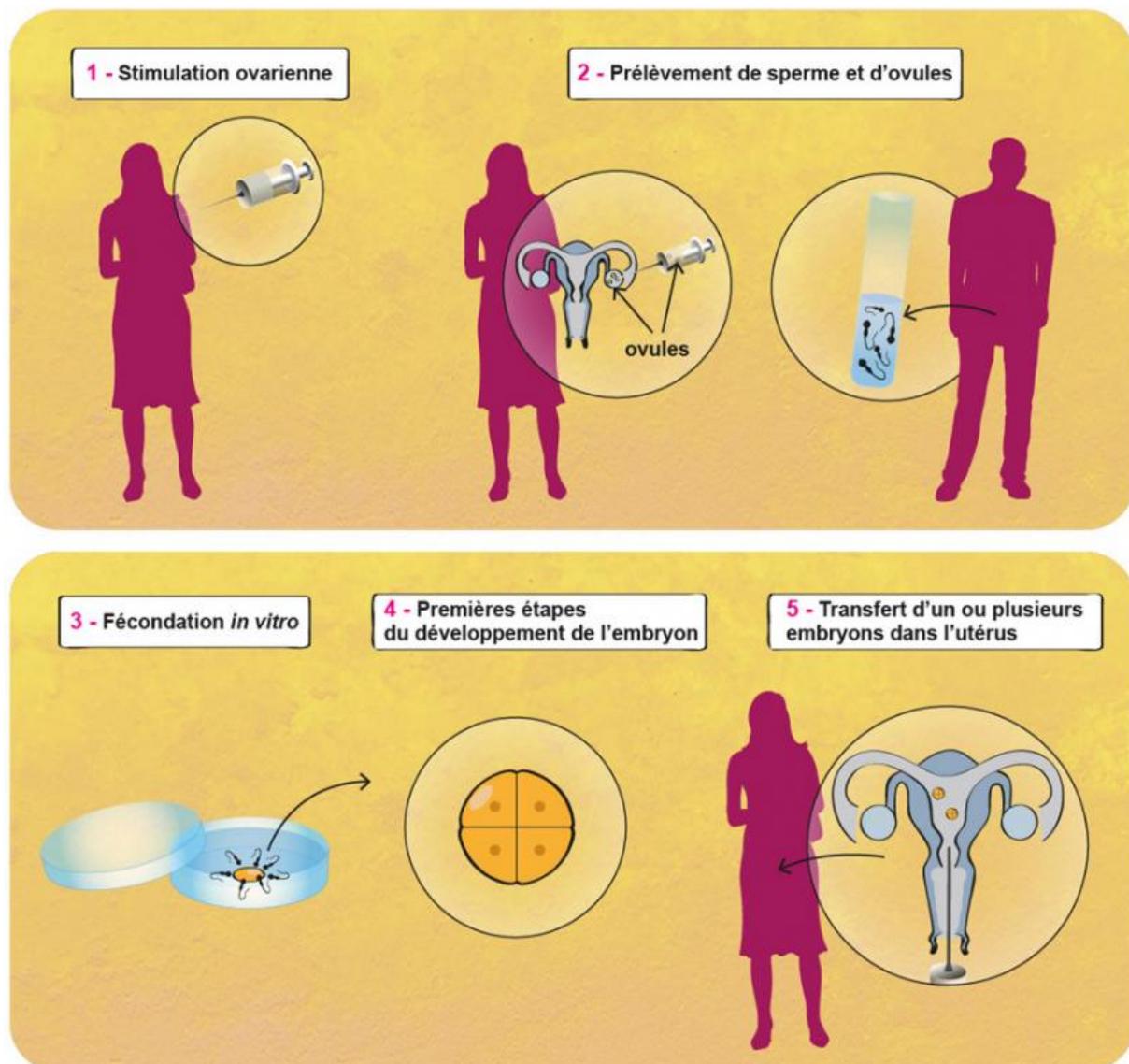
Parallèlement, il est possible d'obtenir un nombre d'embryons par la FIV supérieur au nombre d'embryons transférés au final. Les embryons non transférés dit « surnuméraires » pourront être congelés s'ils présentent des critères de développement encourageant. Ils seront ainsi potentiellement utilisables pour être décongelés et transférés dans l'utérus de la femme en cas de désir de grossesse ultérieure sans devoir recourir à une nouvelle procédure de FIV **(56)**.

En cas d'infertilité masculine (défaut de qualité du sperme recueilli par prélèvement naturel) ou d'échec de fécondation *in vitro* « classique », le recours à la FIV avec ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) est préconisé pour augmenter les chances de succès. La FIV-ICSI représente environ 67% des procédures de FIV et constitue la technique d'AMP la plus efficace. Elle consiste à injecter directement un spermatozoïde dans l'ovocyte mature prélevé, sous contrôle microscopique, suite à la ponction du liquide folliculaire. Les autres étapes de la FIV sont identiques à celles décrites ci-dessus pour la FIV sans ICSI **(55,57)**.

Des effets indésirables fréquents mais transitoires et bénins peuvent survenir pendant la prise des traitements (bouffées de chaleurs, douleurs abdominales, prise de poids modérée, saignements...). Toutefois une complication, rare mais pouvant être grave, peut survenir secondairement à une réponse excessive à la stimulation ovarienne : l'hyperstimulation. Les symptômes devant faire suspecter cette complication sont des gonflements et des douleurs

abdominales, une prise de poids brutale, des troubles digestifs et parfois une gêne respiratoire. En cas de suspicion d'hyperstimulation ovarienne, la patiente devra consulter en urgence dans un centre d'assistance médicale à la procréation ou un service de gynécologie, car une hospitalisation peut être nécessaire (56).

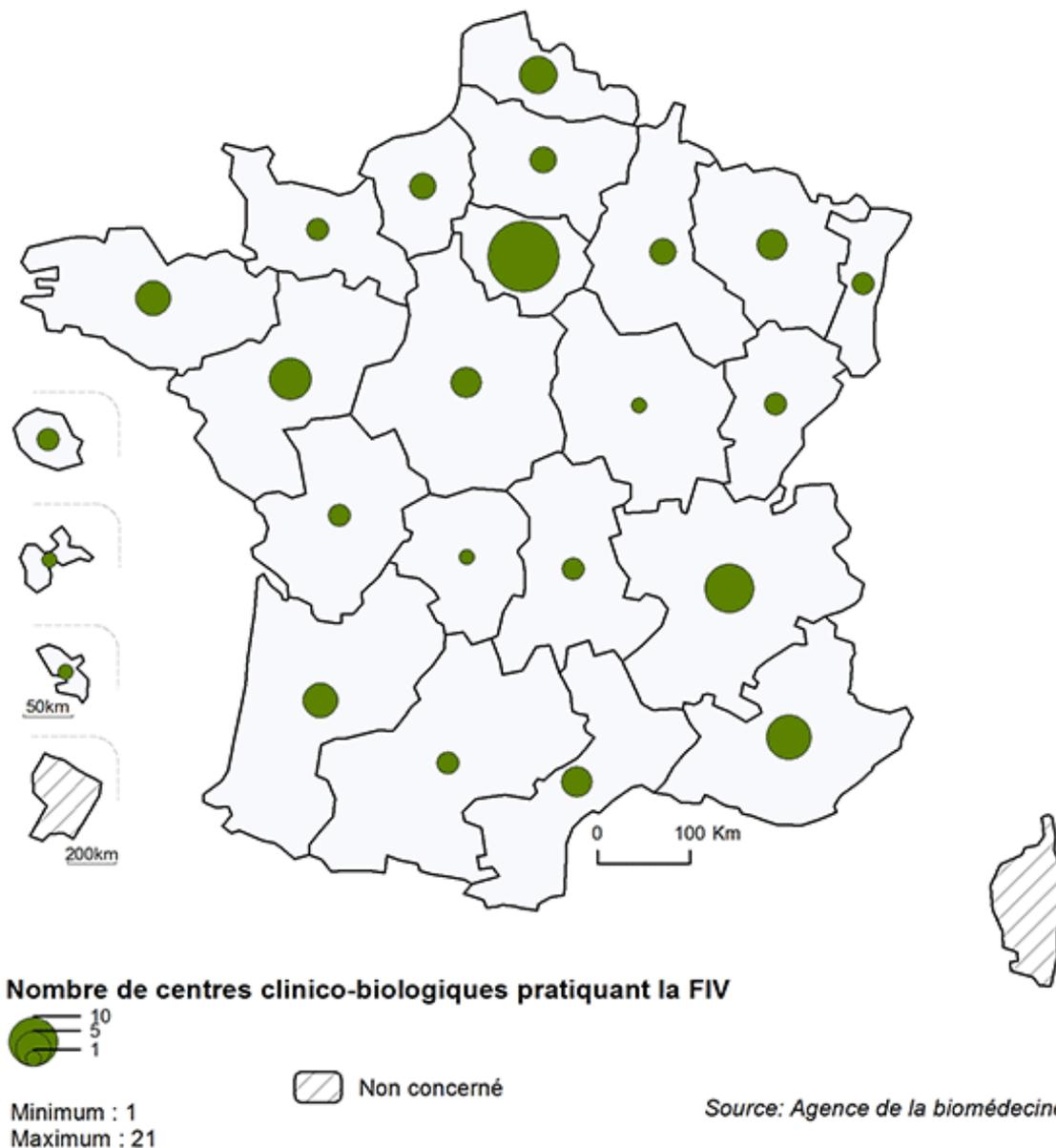
Pour le bébé, il est observé plus fréquemment des naissances prématurées et un plus petit poids de naissance comparativement à la normale (56).



**Figure 12 : Les différentes étapes de la fécondation *in vitro* (FIV). (Source : Site de l'Inserm / Aline Séville).**

L'assurance maladie prend en charge à 100 % les frais liés à une AMP, dans la limite de six inséminations artificielles et quatre fécondations *in vitro*, pour obtenir une grossesse échographique, et sous réserve que l'âge de la femme ne dépasse pas 43 ans (58).

## L'offre de soins en fécondation *in vitro* en 2015



**Figure 13 : L'offre de soins en FIV en 2015. (Source : Agence de la biomédecine, le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France – Activité d'Assistance Médicale à la Procréation en 2015, 2016).**

D'après le rapport de l'agence de la biomédecine de 2016, l'offre de soins en AMP semble globalement bien répartie sur le territoire, la Guyane et la Corse étant les seules régions françaises dépourvues de centre clinico-biologique d'AMP, voire de laboratoire d'insémination en ce qui concerne la Guyane. Ainsi en 2015, en prenant en compte les centres d'AMP ayant envoyé un rapport annuel d'activité à l'Agence de la biomédecine, 101 centres

clinico-biologiques assuraient les activités de FIV et 1 centre réalisait des prélèvements epididymo-testiculaires de spermatozoïdes sans réaliser de FIV. L'Ile-de-France, le Rhône-Alpes, la Bretagne et la PACA étant les régions les plus dotées selon ce rapport (55) (Figure 13).

### **III) SEP et AMP**

#### **A) Influence des traitements hormonaux sur la SEP**

L'influence des hormones sexuelles sur la SEP a fait naître l'hypothèse d'un effet potentiel des prises en charge en AMP sur l'évolution de la pathologie. Ainsi, certaines études se sont intéressées aux modifications potentielles de l'activité de la SEP chez les patientes ayant recours aux procédures d'AMP et en particulier de fécondation in vitro (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

L'étude contrôlée randomisée multicentrique POPARTMUS, mise en place en 2005 devant la démonstration de recrudescence des poussées en post-partum, s'était déjà intéressée à l'intérêt d'utiliser des traitements hormonaux dans la SEP mais en dehors du contexte d'AMP. Cette étude avait évalué l'intérêt d'un traitement hormonal à base de progestérone et d'œstradiol contre placebo, pendant la période du post partum (débuté immédiatement après l'accouchement et poursuivi pendant 3 mois), afin de réduire le risque de poussée de SEP dans cette période. Au final, il ne fut pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes (traitement hormonal vs placebo) concernant la fréquence des poussées de SEP dans cette période du post partum (évaluée après 12 semaines de traitement ) (59).

Mais d'autres traitements hormonaux sont utilisés dans les procédures d'AMP. Les techniques de FIV +/- ICSI reposent sur une stimulation multifolliculaire. Cette stimulation ovarienne maîtrisée est permise par l'utilisation de gonadotrophines (hormone gonadotrope ménopausique humaine [hMG], FSH recombinantes ou urinaires). Quant à l'ovulation prématurée, elle est empêchée par des analogues de la gonadolibérine (GnRH), qui peuvent être des agonistes ou des antagonistes selon le protocole choisi par l'équipe d'AMP. L'ovulation est par la suite déclenchée par l'injection de choriogonadotrophine humaine (hCG). Trente-six heures après cette injection, la ponction ovocytaire est réalisée au bloc opératoire afin de recueillir les ovocytes matures et de les mettre en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint au laboratoire. Le transfert embryonnaire se déroule dans les trois à cinq jours après la fécondation. Pour finir, la phase lutéale est soutenue par l'administration de progestérone (56–58). Ces traitements pourraient potentiellement avoir une influence sur

l'activité de la maladie, via un effet direct, ou via leur effet modulateur du statut hormonal de la femme en interaction avec son immunité.

Peu d'études ont évalué les effets des traitements par gonadotrophines type FSH sur le système immunitaire. Toutefois, ces thérapeutiques ne semblent pas influencer la prolifération des lymphocytes T **(60)**. Concernant la GnRH et son récepteur, ceux-ci sont exprimés au niveau de l'hypothalamus, de la glande pituitaire mais également au niveau d'autres tissus et cellules, dont le système immunitaire. Ceci suggère ainsi une possible fonction autocrine de la GnRH sur ces cellules de l'immunité **(61)**. Un effet des agonistes de la GnRH sur les lymphocytes T in vitro et in vivo a également été décrit dans certaines études **(62,63)**. Chen et al., en 2002 **(64)** ont, quant à eux, rapporté l'existence de récepteurs fonctionnels de la GnRH sur les lymphocytes T. Jacobson et al. **(63)** ont par ailleurs montré dans un modèle murin que les agonistes de la GnRH semblaient aggraver certaines pathologies auto-immunes telles que le lupus érythémateux. Il paraît ainsi légitime de s'interroger sur un potentiel impact des analogues de la GnRH sur l'évolution de la SEP.

### **B) FIV et SEP : Etats des lieux**

Cinq études se sont concentrées sur l'impact des procédures de FIV+/- ICSI sur la SEP. Celles-ci ont mis en évidence des taux supérieurs à 60 % de patientes ayant au moins un épisode de rechute dans les trois mois après la FIV. Il était également décrit des taux d'exacerbation des poussées augmentés de 1,3 à 6,9 fois **(65)**.

Laplaud et al. **(66)** ont conduit une étude rétrospective locale au CHU de NANTES en 2006 recensant chez six patientes atteintes de SEP de forme RR dix cycles de FIV de 1994 à 2004. Ils ont ensuite évalué l'activité de la pathologie au décours immédiat des procédures d'AMP en comparant les taux moyens annualisés de poussées durant les trois mois suivants la FIV contre les trois mois précédents, en utilisant deux périodes contrôles de trois mois à distance de la procédure d'AMP. Ils ont ainsi observé une augmentation du taux de poussées au décours de cinq cycles de FIV recourant à un protocole comprenant des agonistes de la GnRH. Dans les trois mois suivants les quatre cycles de FIV utilisant des antagonistes de la GnRH, aucune poussée ne fut rapportée. Il est à noter cependant que seules trois patientes avaient bénéficié de traitements de fond de la SEP dans cette étude, tout en sachant que ceux-ci avaient été arrêtés au moins un an avant les procédures de FIV.

Deux cohortes rétrospectives allemandes d'Hellwig et al., également composées de petits échantillons, ont observé une augmentation des rechutes dans les trois mois post procédures d'AMP, mais sans trouver de différence significative entre les protocoles utilisés **(67,68)**. La

première, publiée en 2008 (67), a analysé les données relatives à six femmes pour, au total, quatorze cycles de FIV +/- ICSI (neuf avec protocole recourant à des agonistes de la GnRH et cinq utilisant des antagonistes). Dans leur deuxième étude, en 2009, Hellwig K et al. (68) ont étudié soixante-dix-huit cycles d'AMP (trente-deux inséminations intra-utérines, quarante-six FIV +/- ICSI) chez vingt-trois patientes. Le taux annualisé de poussées était significativement augmenté après les procédures de FIV, mais sans influence démontrée du type d'analogue de la GnRH utilisé. De plus, aucune poussée ne fut observée au décours des cycles ayant permis l'obtention d'une grossesse.

Une autre étude rétrospective multicentrique sur treize centres français a, quant à elle, analysé soixante-dix cycles de FIV, entre 1998 et 2008, chez trente-deux femmes atteinte SEP RR, dont quarante-huit cycles utilisant des agonistes de la GnRH et dix-neuf recourant à des antagonistes de la GnRH. Une augmentation significative du taux de poussées fut mise en évidence dans les trois mois post-FIV, comparativement aux trois mois pré-FIV et à une période contrôle (de 3 mois également) précédent d'1 an la procédure d'AMP. L'augmentation observée dans cette étude semblait associée à l'utilisation d'agonistes de la GnRH et aux échecs de FIV (69). Malheureusement malgré l'accès aux données PMSI de 13 CHU en France, il est à noter que seulement 32 patientes ont pu être incluses entre 1998 et 2008 dans cette étude qui reste à ce jour la plus large cohorte rétrospective s'intéressant à ce sujet.

Enfin, une étude prospective, conduite de juin 2004 à juin 2009, a étudié l'évolution de la SEP chez seize patientes atteintes de SEP RR ayant recouru à vingt-six cycles de FIV, utilisant seulement des agonistes de la GnRH (70). Un examen clinique et un bilan paraclinique (IRM cérébrale et tests sanguins immunologiques) furent répétés tous les trois mois pour un suivi s'étendant de douze mois avant le premier et jusqu'à neuf mois après le dernier cycle de FIV. Cette étude a mis en évidence une augmentation des taux de poussées cliniques (odds ratio [OR] 6,93 avec intervalle de confiance [IC] : 3,36-14,27), de l'activité de la pathologie en IRM (OR : 8,7 avec IC : 5,34- 14,18) dans les trois mois post-FIV, en sachant qu'aucune des patientes n'avait eu de poussée ou présenté de signe d'activité de la pathologie sur les IRM des neuf mois précédant la FIV.

Globalement, ces études suggèrent une augmentation des poussées de SEP après une procédure d'AMP, notamment lors de l'utilisation d'agonistes de la GnRH et d'échec de la procédure (absence de grossesse au décours). Le résumé des différentes études réalisées est rapporté dans le **tableau 2**.

Etude	Type	Taille de l'échantillon (n) / Nombre de cycles d'AMP (n)	Traitements	Principaux résultats	Références
Laplaud et al.	Série de cas rétrospective	6 / 10	Agonistes GnRH (n=6) Antagonistes GnRH (n=4)	Augmentation du taux de poussées dans les 3 mois suivant les procédures d'AMP dans le groupe traité par agonistes.  Pas de preuve d'augmentation du taux de poussées dans le groupe traité par antagonistes.	(66)
Michel et al.	Série de cas rétrospective	32 / 70	Agonistes de la GnRH (n=48) ; Antagonistes de la GnRH (n=19)  Manque de données pour 3 cycles.	Augmentation du taux de poussées dans les 3 mois suivant les procédures d'AMP dans le groupe traité par agonistes.  Pas de preuve d'augmentation du taux de poussées dans le groupe traité par antagonistes.	(69)
Hellwig et al.	Série de cas rétrospective	6 / 14	Agonistes de la GnRH (n=9) ; Antagonistes de la GnRH (n=5).	Augmentation du taux de poussées dans les 3 mois suivant les procédures d'AMP, indépendamment du traitement utilisé.	(67)
Hellwig et al.	Série de cas rétrospective et prospective	23 / 78	Agonistes de la GnRH (n=33) ; Antagonistes de la GnRH (n=11)	Augmentation du taux de poussées dans les 3 mois suivant les procédures d'AMP, indépendamment du traitement utilisé et du délai entre les stimulations répétées, dans l'ensemble de la cohorte.  Tendance dans le sous groupe suivi prospectivement (p = 0.05).	(68)
Correale et al.	Prospective	16 / 26	Agonistes de la GnRH uniquement	Augmentation du taux de poussées dans les 3 mois suivant les procédures d'AMP (Risque relatif =7)  Augmentation d'activité IRM (Risque relatif = 9).	(70)

**Tableau 2 : Résumé des résultats des différentes études. (Source : Hellwig et Correale. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. Clin. Immunol. 2013)**

### C) FIV et SEP : Données physiopathologiques

L'augmentation du taux de poussées de SEP suite aux procédures d'AMP est très probablement multifactorielle. Mais les mécanismes en causes ne sont actuellement pas élucidés. Toutefois, quelques hypothèses ont pu être avancées (65). L'une d'entre elle repose sur les variations hormonales induites par la procédure d'AMP. En effet, les œstrogènes influencent l'activité de la SEP, entraînant une diminution significative du taux de poussées pendant la grossesse puis un effet rebond en post-partum. Cependant, lors des procédures de FIV+/-ICSI, les taux d'œstrogènes augmentent certes très rapidement mais sans atteindre des valeurs aussi élevées qu'en fin de grossesse. Or, cette hormone peut avoir aussi bien une action stimulatrice que freinatrice sur la réponse immunitaire. Cette dichotomie s'explique par une action sur des cibles ou récepteurs différents, avec des effets pouvant être opposés en fonction, notamment, du taux d'œstradiol circulant. Par exemple, les concentrations d'œstrogènes et de progestérone pendant la grossesse exercent une influence stimulatrice sur la réponse Th2, tandis que les taux physiologiques d'œstradiol préovulatoire vont favoriser le développement d'un environnement pro-inflammatoire, via TNF  $\alpha/\beta$  et IFN $\gamma$ . Ces différents éléments donnent une potentielle explication au dimorphisme de ces hormones (70). Parallèlement, la rapide diminution des taux hormonaux sanguins en cas d'échec de procédures de FIV pourrait être responsable de l'augmentation de la fréquence des poussées de SEP, de façon comparable à la période du post-partum. De plus, assez logiquement, l'absence de traitement de fond de la SEP pendant les procédures d'AMP et précocement en post-FIV favoriserait également ces rechutes (48).

Additionnellement, le stress induit par les procédures d'AMP exercerait potentiellement un effet délétère (65,71). En effet, plusieurs études ont rapporté une exacerbation de la pathologie liée au stress. Ce phénomène reste malgré tout débattu. Et, bien qu'un stress ressenti avant la procédure d'AMP ne prédispose pas à un échec de la FIV, le résultat négatif de la procédure est par contre connu comme étant associé à une augmentation du stress chez ces patientes (72).

Enfin, certaines études ont rapporté une action directe des agonistes de la GnRH sur le système immunitaire. Ceci expliquerait potentiellement en partie l'augmentation du taux de poussées de SEP en cas d'utilisation d'agonistes, en induisant la prolifération de cellules immunitaires, la production de cytokines/chémokines et de facteur de croissance endothéliale (EGF, pour endothelial growth factor) (65).

#### **IV) Problématique et objectifs**

Les études réalisées jusqu'alors sur les risques de développer des poussées de SEP après des procédures de FIV manquaient de puissance (notamment du fait de faibles effectifs) et présentaient des biais (absence de groupe contrôle de patiente SEP ne recourant pas à des FIV, arrêt des traitements de fond avant la FIV systématiquement et utilisation uniquement d'agoniste de la GhRH dans certaines études) remettant en question la robustesse des résultats cités ci-dessus.

Le but de ce travail est de réaliser une étude préalable visant à :

- Etudier le risque de poussée de SEP en post FIV chez des patientes en âge de procréer adultes, ayant réalisé des procédures d'AMP entre 2005 et 2018, localement au CHU de NANTES.
- Evaluer le nombre de patientes ayant une SEP et ayant eu recours à des procédures de FIV à l'échelle nationale entre 2009 et 2018, en se basant sur les données nationales du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

A partir des données préalables nationales recueillies dans cette étude la suite du projet visera à croiser les données nationales de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP) avec celle du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), comprenant celles du PMSI, pour réaliser une étude comparative avec le plus grand effectif jamais étudié sur ce sujet. L'objectif à terme étant d'aboutir au développement de recommandations claires se basant sur des données robustes pour les patientes SEP voulant recourir à des procédures d'AMP.

## **METHODOLOGIE**

### **I) Population d'étude**

Nous avons inclus dans cette étude :

- i) Au CHU de Nantes, toutes les femmes en âge de procréer majeures (entre 18 et 45 ans), ayant eu un diagnostic de Sclérose en Plaques posé selon les critères de McDonald révisés (2010), et ce quel que soit le type d'évolution de la pathologie, ayant eu recours aux méthodes d'aide médicale à la procréation (AMP) de type FIV +/- ICSI, quelle que soit la cause de l'infertilité, entre 2006 et 2018.
- ii) Dans le PMSI national, toutes les femmes en âge de procréer majeures ayant eu à la fois un séjour d'hospitalisation coté G35 (diagnostic principal SEP) et un séjour coté Z31.2 (FIV), entre 2009 et 2018.

Dans le but d'avoir la population la plus homogène possible, les patientes ayant été traitées uniquement par stimulation ovarienne simple n'ont pas été incluses dans l'analyse.

### **II) Les bases de données**

#### ***PMSI***

En France, les données relatives aux hospitalisations (établissement public et privé) pour l'ensemble de la population française sont enregistrées dans une base de données unique : le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Celui-ci décrit de façon standardisée l'activité médicale des établissements de santé. Ses objectifs : planifier et organiser les soins hospitaliers sur le territoire français, et financer les établissements selon leur activité. Toutes les hospitalisations donnent lieu au recueil d'un ensemble d'informations répertoriant les données administratives et médicales. Parmi celles-ci se trouvent les résumés des problèmes de santé pris en charge et les actes médicaux menés pour les diagnostiquer et les traiter. Ces informations sont codées et libellées. Par exemple, pour le codage des maladies, la nomenclature est la classification internationale des maladies (CIM), élaborée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces données sont ensuite collectées et ensuite transmises à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), un établissement public administratif placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, des affaires sociales et de la sécurité sociale. (73)

Les codages des maladies et actes nous intéressant dans ce travail sont les suivants :

- G35 : Diagnostic principal de Sclérose en Plaques. Ce code est utilisé pour coder les hospitalisations relatives à des poussées de la maladie

- Z31.2 : Fécondation In Vitro.

### ***OFSEP***

L'OFSEP, ou Observatoire Français de la SEP, est la base de données nationale française recueillant les caractéristiques épidémiologiques minimales des patients ayant une SEP en France (68 097 patientes au 15 juin 2018) et suivis dans les centres experts SEP (Centre Ressources et Compétences SEP). La cohorte OFSEP existe depuis 2010 et, au 15 juin 2018, 41 centres participaient au projet avec un nombre moyen de dossiers par centre de 1661 (écart-type  $\pm 1\ 856$ ). Les informations sont entrées prospectivement dans un logiciel spécifique (EDMUS). Ce dernier permet le recueil des informations essentielles liées à la maladie (types de traitement, date, raison d'arrêt, poussées, date, traitement des poussées, type de poussée, handicap résiduel, IRM, type, résultats) et au patient (âge, sexe, emploi, études, vie maritale, enfants...) qui ont été regroupées depuis le 15 juin 2013 en un ensemble appelé « les données minimales » collectées systématiquement pour tous les patients. Ceci a permis de rendre ces données utilisables à des fins de recherche. Ainsi au 15 juin 2018, 68 097 dossiers étaient recensés dans la base de données dont 39 895 (51,9%) patients ayant été vus en consultation depuis le 15 juin 2013 et pour lesquels les données minimales ont été systématiquement collectées (14).

### **III) Recueil des données**

#### ***Données locales du CHU de NANTES***

Pour les patientes hospitalisées au CHU de NANTES, nous avons pu étudier leur dossier localement en utilisant :

- les données locales du PMSI en utilisant les codes G35 (SEP), Z51.2 (utilisé pour coder les hospitalisations relatives à l'administration des traitements de fond des patientes SEP) et Z31.2 (hospitalisation pour FIV). Ces données nous ayant permis d'identifier les patientes (anonymisées) ayant une SEP, ayant eu recours à au moins une procédure de FIV, au CHU de NANTES, entre 2006 et 2018, avec leurs dates d'hospitalisations.

-les données recueillies dans l'OFSEP localement concernant les informations relatives aux hospitalisations pour poussées et aux caractéristiques de la SEP de chacune des patientes (Date du diagnostic, EDSS, date des poussées, traitement de fond ...)

- les données relatives aux procédures d'AMP réalisées au CHU de Nantes (Date, protocole, FIV associée ou non à une ICSI, résultats de la FIV...). Celles-ci étant retranscrites dans le logiciel Medifirst, dans lequel les données relatives aux couples et aux procédures d'AMP sont rentrées par les médecins des différents services de biologie de la reproduction en France.

### ***Données nationales du PMSI***

Nous avons recueilli dans la base de données nationales du PMSI les données relatives aux hospitalisations de l'ensemble des patientes, entre 2009 et 2018, ayant eu au moins :

- une hospitalisation dont le diagnostic principal était la SEP (G35)

et

- une hospitalisation pour FIV (Z31.2)

Nous avons ainsi recherché le nombre d'hospitalisations par année sur ces 2 critères et par départements et régions.

Nous avons également identifié les différents secteurs dont dépendaient les établissements dans lesquels séjournaient les patients (secteur privé vs secteur public).

Les données nationales recueillies étaient anonymes et non identifiantes.

### **IV) Création des cartes**

Les cartes nationales par départements et régions ont été réalisées à l'aide du logiciel Carte & Données - ©Articque.

### **V) Accords réglementaires**

#### ***Accord OFSEP***

Les patients dont les données sont disponibles dans la base OFSEP ont signé un formulaire de consentement donnant leur accord pour l'utilisation de leurs données dans le cadre de projets de recherche.

L'utilisation des données de l'OFSEP dans le cadre de ce projet est donc rendue possible par cet accord écrit, libre et éclairé, signé par les patients, nous permettant d'utiliser leurs données retranscrites dans la cohorte.

### *Accord PMSI*

L'institut national des données de santé a pu définir une méthode de référence (MR) : la MR 05. Celle-ci vise à encadrer l'accès par des établissements de santé et des fédérations hospitalières aux données centralisées et mises à disposition sur la plateforme sécurisée de l'ATIH : PMSI et RPU (résumé de passage aux urgences).

Les catégories de données à caractère personnel pouvant faire l'objet d'un traitement selon cette méthodologie de référence — à condition que leur traitement soit pertinent, adéquat et limité à ce qui est nécessaire au regard de la finalité de chaque projet — sont les données centralisées et mises à disposition sur la plateforme sécurisée de l'ATIH, en particulier :

- Les fichiers dans les champs de la médecine, la chirurgie, l'obstétrique et l'odontologie (MCO) ;
- Les fichiers concernant les soins de suite et de réadaptation (SSR) ;
- Le recueil d'Information Médicalisée en Psychiatrie (RIM-P) ;
- Les fichiers relatifs aux hospitalisations à domicile (HAD) ;
- Le fichier ANO qui permet de relier toutes les données du PMSI d'un même patient.

La MR-005 n'impose pas d'information individuelle des personnes concernées mais enjoint les responsables de traitement à indiquer sur leur site internet qu'ils réalisent des projets à partir des données du PMSI et à rappeler que les personnes ont des droits d'accès, de rectification et d'opposition qui s'exercent auprès du directeur de l'organisme gestionnaire du régime d'assurance maladie obligatoire auquel elles sont rattachées. (74)

Au CHU de NANTES, le service d'information médicale (SIM) a obtenu l'accréditation à la MR-005, nous permettant d'accéder aux données nationales relatives aux hospitalisations codées G35, Z51.2 et Z31.2.

## RESULTATS

### I) Résultats issus des données locales du CHU de NANTES

#### *Caractéristiques de la SEP des patientes nantaises ayant eu recours à une ou des procédures de FIV*

Entre 2006 et 2018, 8 patientes ayant eu à la fois une hospitalisation au CHU de NANTES codée G35 (Diagnostic principal de SEP) et une hospitalisation Z31.2 (Fécondation In Vitro) ont été identifiées.

Pour 4 patientes, les premières manifestations cliniques de la SEP ayant conduit au diagnostic sont apparues bien à distance après les procédures d'AMP. Nous les avons donc exclues des analyses.

Ainsi, seules 4 patientes sur les 8 ont bénéficié de procédures de FIV après la date supposée de déclaration de la SEP. Leur durée d'évolution moyenne de SEP lors des procédures de FIV était de 4 ans et 4 mois, avec une médiane de 3 ans et 5 mois (étendue [2 ans et 4 mois - 8 ans et 5 mois]).

Elles avaient un âge moyen de 29 ans (médiane 29,5 ans, étendue [23-34] ans) au moment de la 1<sup>ère</sup> FIV.

Une poussée avait eu lieu dans l'année précédant la procédure d'AMP chez seulement 1 patiente (pour 2 procédures de FIV). Les 3 autres patientes n'avaient pas présenté de poussée dans l'année précédente.

Le score EDSS moyen de ces patientes, quand il était connu, au moment de la 1<sup>ère</sup> procédure de FIV était en moyenne de 2.2 (médiane à 2, étendue [1,5-3])

Une patiente avait un traitement de fond lors de 2 procédures de FIV (Interféron  $\beta$  puis Natalizumab). Les 3 autres patientes n'avaient pas de traitement de fond de la SEP au moment de leurs procédures d'AMP.

Les données concernant ces patientes sont rapportées dans le **tableau 3**.

Patiente (n°)	1	2	3	4	
Age à la 1ère FIV (ans)	34	23	26	33	Moyenne : 29
Forme de SEP à la 1ère FIV	RR	RR	RR	RR	-
EDSS à la 1ère FIV	3	1,5	-	2	Moyenne : 2,2
Traitement de fond pendant au moins une des procédures de FIV	Non	Non	Oui (INF puis NTZ)	Non	-
Délai entre le diagnostic de SEP et la 1ère FIV	2 ans et 7 mois	8 ans et 5 mois	2 ans et 4 mois	3 ans et 8 mois	Moyennes : 4 ans et 4 mois
Nombre de poussée l'année précédant la 1ère FIV (dans les 3 mois précédant la FIV)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	Moyenne : 0,25 (0)
Nombre de poussée dans l'année suivant la 1ère FIV (dans les 3 mois suivants la FIV)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	Moyenne : 0,5 (0,25)

**Tableau 3 : Caractéristiques des patientes ayant eu recours à des procédures de FIV après que le diagnostic de SEP ait été posé. (INF : Interféron  $\beta$  ; NTZ : Natalizumab)**

#### *Caractéristiques des procédures de FIV*

Les 4 patientes cumulaient 8 épisodes pour FIV (codés Z31.2 dans le PMSI) soit 2 épisodes/patiente en moyenne.

Les données relatives à ces épisodes de FIV sont regroupées dans **le tableau 4**.

Sur les 8 protocoles de FIV, 5 furent réalisés avec ICSI (62,5%) et 3 sans ICSI (37,5 %).

Seule 3 protocoles de FIV furent réalisées sous agonistes de la GnRH, soit 37,5%, contre 5 utilisant des antagonistes de la GnRH (62,5%).

Quant aux résultats des procédures de FIV, 2 aboutirent à une grossesse (soit 25%) dont une se terminant par une fausse couche spontanée précoce. (L'autre grossesse ira jusqu'à terme et la naissance de l'enfant). Six échecs de procédures FIV furent rapportés, soit 75 %.

<b>Nombre de patientes</b>		4	
<b>Age moyen au moment des FIV (Etendue)</b>		28,5 (23 - 34)	
<b>Nombre de procédures de FIV</b>		8	
Protocoles	<i>Agonistes</i>	3	37,50%
	<i>Antagonistes</i>	5	62,50%
Grossesse	<i>Oui</i>	2*	25,00%
	<i>Non</i>	6	75,00%
ICSI	<i>Oui</i>	5	62,50%
	<i>Non</i>	3	37,50%

\*Mais 1 FCS > 12 SA

#### **Tableau 4 : Résumé des caractéristiques des procédures de FIV.**

##### ***Délai entre FIV et poussées de SEP***

Pour les 4 patientes ayant bénéficié de procédures d'AMP après le diagnostic de SEP posé, une seule poussée surviendra dans les 3 mois post FIV (**Tableau 3**). Chez cette même patiente, n'ayant eu recours qu'à une seule procédure, une autre poussée surviendra dans l'année suivant la FIV, à 9 mois de cette dernière. Une autre patiente (patiente 3) présentera une poussée dans l'année suivant sa 4<sup>ème</sup> procédure (un peu plus de 3 mois après).

En effet, le délai moyen entre le protocole de FIV et la première poussée post FIV était de 12,8 mois chez ces patientes en moyenne, et de 12,5 mois en médiane. (Etendue : 0,4 – 20 mois).

A noter toutefois qu'une poussée est rapportée dans l'OFSEP sans qu'il y ait eu d'hospitalisation au CHU pour cette poussée (donc non cotée dans le PMSI) et sans date précise rapportée dans l'OFSEP (noté en juin 2009 pour une procédure de FIV faite le 04/06/19). Il est probable que cette poussée ait eu lieu au cours du mois de juin 2009 après la procédure mais sans que nous puissions en avoir la certitude. Nous l'avons donc, par convention, daté du 15 du mois.

### ***Etude de la Précision du codage dans le PMSI chez les patientes issues du screening***

Les 8 patientes screenées ont regroupé 111 épisodes (hospitalisations) codées soit G35, reflétant théoriquement une hospitalisation pour poussée de SEP, soit Z51.2 correspondant à une hospitalisation pour l'administration d'un traitement de fond.

Sur ces 111 épisodes, 12 ont été codés G35 (10.8%) et 99 codés Z51.2 (89.2%). Après avoir étudié plus en détail les différents épisodes dans les dossiers médicaux des patientes, 8 erreurs de codages (G35 au lieu de Z51.2 ou Z51.2 à la place de G35) furent rapportées, soit 7.2%.

Sur les 99 séjours codés Z51.2, 89 correspondaient à des hospitalisations de jour pour une perfusion de Natalizumab (soit 80.2 %), 15 pour une perfusion Rituximab (13.5%), 2 pour une 1<sup>ère</sup> administration de Fingolimod (1.8%) et 5 étaient des erreurs de codages correspondant à l'administration d'un bolus de corticoïdes (4.5%).

Sur les 12 séjours codés G 35, 1 l'était dans le cadre du bilan diagnostique initial de SEP, 2 étaient en réalité des hospitalisations pour l'administration d'un traitement de fond (un pour du Rituximab et l'autre pour du Natalizumab) et 9 correspondaient bien à des hospitalisations pour administration de bolus de corticoïdes dans un contexte de poussée de SEP.

## **II) Données nationales issues du PMSI**

### ***Effectifs nationaux issus du PMSI***

Les données suivantes sont issues des données nationales du PMSI.

En France entre 2009 et 2018 inclus, 61 767 patientes ont eu au moins une hospitalisation pour SEP (G35) avec un âge moyen de : 44.4 ans (Etendue : 3-97ans).

Quant aux hospitalisations pour FIV (Z31.2), elles ont concerné 274 782 patientes durant cette période, avec un âge moyen de **33.6 ans** (Etendue : 18-45 ans). Il est à noter que le nombre de femmes hospitalisées pour FIV a augmenté au fur et à mesure des années passant de 38 713 en 2009 à 48 195 en 2018.

Enfin, 664 femmes ont combiné au moins une hospitalisation avec comme diagnostic principal une SEP et une hospitalisation pour FIV entre 2009 et 2018. Leur âge moyen était de **33,8 ans** (Etendue : 20– 42 ans)

Les données par années et totales sont résumées dans le **tableau 5**.

<b>Année</b>	<b>Nombre de femmes hospitalisées pour SEP par année</b>	<b>Nombre de femmes hospitalisées pour FIV par année</b>	<b>Nombre de femmes hospitalisées pour SEP et pour FIV la même année</b>
2009	16 171	38 713	25
2010	16 123	41 343	18
2011	16 138	43 573	25
2012	16 729	44 798	28
2013	15 980	44 724	18
2014	15 731	45 020	16
2015	14 668	46 695	33
2016	14 623	47 319	26
2017	14 628	48 567	24
2018	15 399	48 195	27
	<b>Nombre de femmes hospitalisées pour SEP entre 2009 et 2018</b>	<b>Nombre de femmes hospitalisées pour FIV entre 2009 et 2018</b>	<b>Nombre de femmes hospitalisées pour SEP et pour FIV entre 2009 et 2018</b>
<b>TOTAL 2009-2018</b>	61 767	274 782	664

**Tableau 5 : Nombre des femmes hospitalisées en France avec un diagnostic principal de SEP, pour une FIV et ayant eu au moins une hospitalisation pour SEP et une pour FIV, par année entre 2009 et 2018 et au total durant cette période.**

### ***Répartition public-privé***

Durant l'année 2018, concernant les femmes hospitalisées pour FIV, 22 005 ont été hospitalisées dans des établissements publics, contre 25 781 dans des établissements privés, soit 46 % et 54% respectivement.

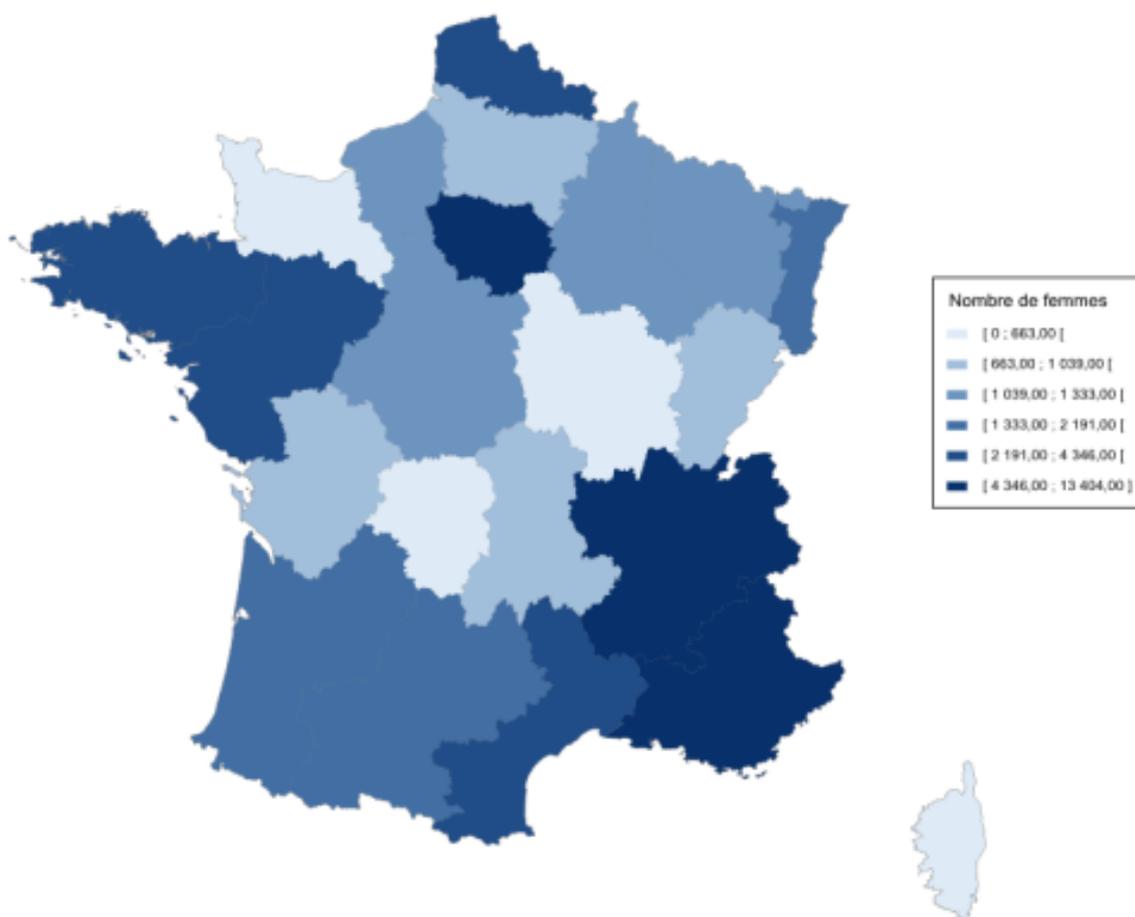
Quant aux patientes hospitalisées pour SEP, 13 857 furent hospitalisées dans un établissement public en 2018, contre 2 014 dans le secteur privé, correspondant à 87% et 13% respectivement.

Entre 2009 et 2018, les patientes ayant eu une hospitalisation pour SEP et pour FIV ont séjourné dans 82% des cas dans le secteur public contre 18% dans le secteur privé. (Tout en sachant que la catégorie d'établissement était basée ici sur le séjour codé pour la SEP).

### ***Répartition territoriale***

Les répartitions par départements et régions des femmes hospitalisées pour SEP en 2018, pour FIV en 2018 et des femmes ayant eu une hospitalisation la même année pour SEP et FIV de 2009 à 2018, sont rapportées sur les figures ci-dessous (**Figure 14, 15 et 16**).

## Répartition régionale des femmes hospitalisées pour FIV (2018)

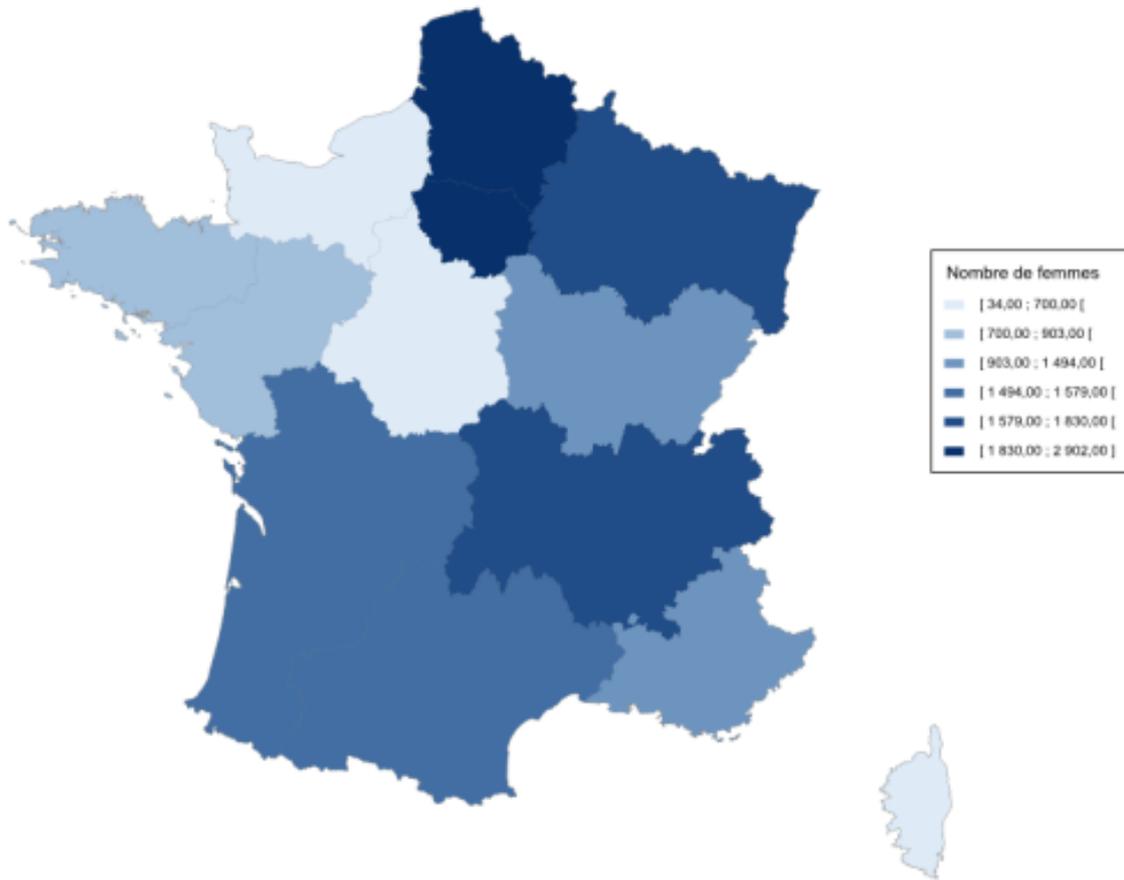


**Figure 14 : Répartition géographique par régions françaises des hospitalisations pour FIV en 2018.**

De façon attendue, la répartition des patientes hospitalisées pour FIV en 2018 était très proche de la répartition géographique de l'offre de soins pour les FIV en 2015 rapportée par l'Agence de biomédecine (**Figure 11, Figure 12**) (55)

Concernant la répartition des hospitalisation pour SEP en 2018, nous trouvons globalement un gradient Est/Nord-Est – Ouest/Sud-Ouest proche de ce qui est actuellement connu pour la distribution géographique de la prévalence de la SEP (gradient Nord/Est – Sud/Ouest). (**Figure 2, Figure 13**)

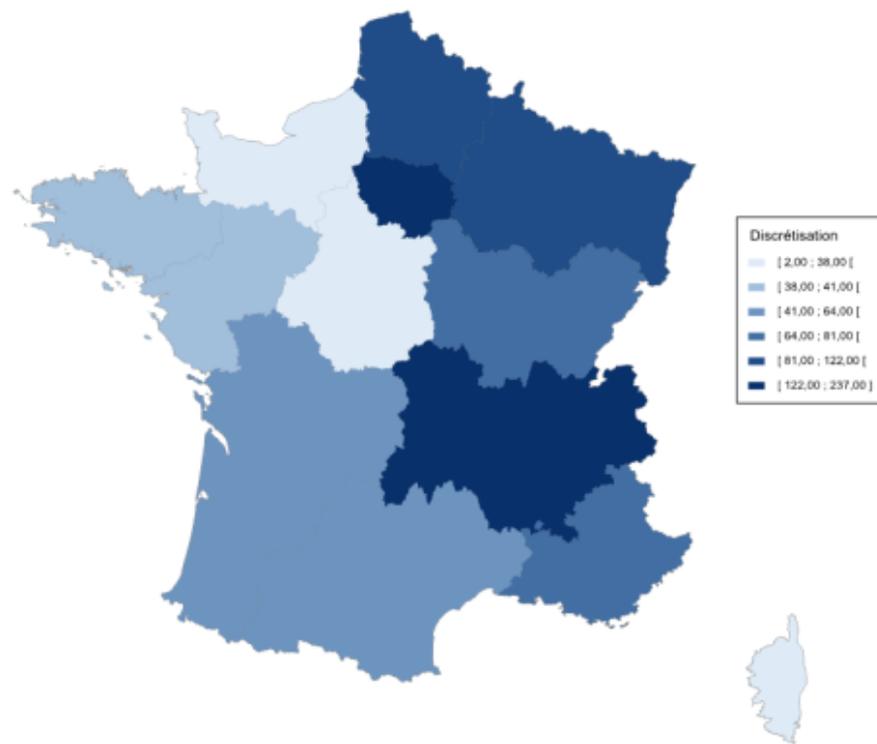
### Répartition régionale des femmes hospitalisées pour SEP (2018)



**Figure 15 : Répartition géographique par régions françaises des hospitalisations pour SEP en 2018.**

Ce même gradient de répartition géographique des patientes ayant eu une hospitalisation pour FIV et SEP, entre 2009 et 2018, fut observé. (Tout en sachant que la référence prise pour déterminer le lieu de séjour se basait sur l'établissement d'hospitalisation pour l'épisode codé SEP).

Répartition des femmes ayant eu à la fois des hospitalisations pour SEP et pour FIV entre 2009 et 2018



**Figure 16 : Répartition géographique par régions françaises des patientes hospitalisées pour une poussée de SEP et pour FIV entre 2009 et 2018.**

## CONCLUSION – DISCUSSION

Localement à Nantes, sur les 8 patientes en âge de procréer identifiées entre 2005 et 2018, comme ayant eu une hospitalisation pour FIV et SEP, seules 4 patientes avaient bénéficié de procédures de FIV après que le diagnostic de SEP soit posé. Une seule de ces patientes avait présenté une poussée dans les 3 mois suivants la procédure d'AMP (pour les 8 procédures de FIV).

Quant aux données nationales du PMSI, entre 2009 et 2018, 664 femmes ont eu au moins une hospitalisation ayant un diagnostic principal de SEP et au moins une hospitalisation pour une FIV, avec un gradient de répartition territorial français équivalent à celui décrit pour la SEP (gradient Nord/Est – Sud/Ouest).

Concernant nos données locales, il est surprenant qu'une seule des patientes ait présenté une poussée dans les suites immédiates des protocoles de FIV comparativement aux précédents travaux réalisés sur le sujet.

Sur les 5 études citées dans l'introduction, plus 60% des patientes ont présenté au moins une poussée dans les suites de protocoles de FIV. Dans l'étude prospective de Correale et al (70), ce nombre atteignait même 75% (12 patientes sur 16). La question du faible effectif existe pour expliquer le faible nombre de poussée en post AMP chez les patientes de notre étude. Laplaud et al en 2006 (66) qui avaient également un faible effectif avec une série de 6 cas pour 10 cycles d'AMP, avaient pourtant constaté un taux annualisé de poussées augmenté dans les 3 mois post FIV (notamment pour les patientes ayant bénéficié de protocoles utilisant des agonistes de la GnRH). Il est à noter toutefois que les patientes qui bénéficiaient d'un traitement de fond dans cette étude l'avaient interrompu au moins 1 an avant la procédure d'AMP.

Sur les 2 études allemandes (67,68), aucune patiente ne bénéficiait d'un traitement de fond durant les procédures d'AMP pour la 1<sup>ère</sup> étude alors que 4 (sur 23) avaient un traitement dans la seconde (3 traitées par cure d'immunoglobulines et 1 par acétate de glatiramère). Aucune autre patiente n'avait reçu de traitement de fond pendant la durée des cycles d'AMP (de 4 à 6 semaines). Sur les 32 patientes de l'étude française de Michel et al. de 2012 (69), 18 n'avaient jamais eu de traitement de fond, 4 avaient poursuivi leur traitement immunoactif pendant les procédures de FIV (acétate de glatiramère pour 2 patientes, interféron  $\beta$  pour une et

azathioprine pour la dernière) et les 10 autres avaient arrêté leur traitement 19+/- 5 mois avant le début des procédures d'AMP (dont seulement 2 ayant stoppé leur traitement dans l'année précédent la FIV). Dans l'étude argentine prospective de 2012 (70), les 16 patientes avaient toutes interrompues leur traitement au moins 15 mois avant le début des cycles d'AMP.

Sur nos 4 patientes ayant bénéficié de procédures de FIV après le diagnostic de SEP posé, une seule avait un traitement de fond (par Interferon  $\beta$  puis Natalizumab) au moment de 2 de ses 5 procédures d'AMP. Une patiente, celle ayant subi une poussée précoce en post FIV, a repris précocement dans les 3 mois un traitement de fond par Avonex (après sa seule procédure de FIV). Les 2 autres patientes avaient interrompu leur traitement de fond par Interferon  $\beta$  mais seulement 1 à 2 mois avant le début de leur procédure d'AMP. Ce qui représente un délai très court entre l'arrêt des traitements et le début des cycles d'AMP comparativement aux précédentes études.

Enfin, une étude récemment publiée (Août 2019) a pu combiner les données provenant de leur propre cohorte de Boston (22 procédures d'AMP, recueil prospectif) avec les données issues des 5 études décrites ci-dessus (164 cycles d'AMP au total). Ils ont par ailleurs conduit une méta-analyse de l'ensemble des séries de cas publiées avant 2017 (220 procédures).

L'analyse des données combinées de leur cohorte avec les 5 études a montré une augmentation du taux annualisé de poussées (TAP) après recours aux procédures d'AMP, quelque soit le protocole utilisé ( $p < 0,01$  pour toutes les analyses). Ces résultats ont été confortés par ceux de la méta-analyse qui ont confirmé cette augmentation du TAP en post AMP (Différence moyenne = 0,92, intervalle de confiance à 95% = [0.33, 1.51],  $p = 0.01$ ). Par contre, l'étude de leur cohorte prospective de Boston ne montra pas de différence significative du TAP avant et après procédure d'AMP (Moyenne : 0,18 +/-0,85 vs 0,27 +/- 0,55,  $p = 0,58$ ). Une des raisons possibles de cette variation locale était la gestion (et poursuite) des traitements de fond de la SEP durant les différentes tentatives (75).

Ainsi, le faible effectif local au CHU de NANTES et la prise d'un traitement de fond pendant ou, débuté précocement après, la procédure pourrait expliquer en partie le faible nombre de poussée observé chez nos patientes dans les 3 mois post FIV. Le choix actuel de maintenir certains traitements de fonds à faible risque de complications obstétricale et fœtale en cas de SEP agressives jusqu'à la confirmation de la grossesse constitue en soit un facteur protecteur des poussées. De plus, en cas d'échec de FIV, ce traitement peut être maintenu et en cas de grossesse, celui-ci est le plus souvent interrompu tout en gardant à l'esprit que la grossesse est connue comme protectrice du risque de poussée (30).

De plus, les 4 patientes avaient des SEP peu actives au moment de réaliser les procédures de FIV. En effet, seule une patiente avait présenté une poussée dans l'année précédant ses 2 procédures de FIV (sachant que c'était la même poussée pour ces 2 procédures). Cet élément ne peut toutefois pas à lui seul expliquer ce faible nombre de poussée observée en post FIV. Dans l'étude argentine de Correale et al. de 2012 (70), aucune des 16 patientes n'avaient présenté de poussée de SEP ou d'activité IRM de la SEP dans les 9 mois précédant les premiers cycles d'AMP. Pourtant des poussées furent rapportées dans les 3 mois suivant 15 cycles sur les 26 étudiés (58%).

Par ailleurs, sur les 17 procédures de FIV réalisées par les 8 patientes de notre étude, seules 4 ont utilisé un protocole à base d'agonistes de la GnRH (soit 23,5%). De façon comparable, les protocoles à base d'agonistes de la GnRH étaient également minoritaires parmi les 4 patientes ayant bénéficié de procédures de FIV après que le diagnostic de SEP ait été posé (3 sous agonistes sur 8 protocoles de FIV, soit 37,5%). Or, les précédentes études avait montré une tendance à l'augmentation du risque de poussées de SEP post FIV précoces en cas de recours aux agonistes de la GnRH, comparativement aux antagonistes (66,69,70).

Néanmoins cette tendance reste discuter et à confirmer car :

- elle n'avait pas atteint la significativité dans l'étude de Michel et al de 2012 (69)
- l'étude argentine fut menée uniquement chez des patientes recourant à des protocoles de FIV utilisant des agonistes de la GnRH (aucune sous antagonistes)
- les 2 études allemandes n'ont quant à elle pas montré de différence entre les 2 sous-groupes (agonistes vs antagonistes de la GnRH).

De plus, la seule patiente de notre étude ayant subi une poussée dans les 3 mois suivant son unique procédure de FIV avait eu recours à un protocole à base d'antagonistes.

Le choix préférentiel de l'analogue de la GnRH est à l'heure actuelle centre-dépendant. Au CHU de NANTES, il est admis actuellement que les protocoles de FIV soient réalisés en grande majorité sous antagonistes de la GnRH et non sous agonistes.

Grâce aux données nationales issues du PMSI, nous avons relevé que 664 patientes en France ont combiné à la fois au moins une hospitalisation pour SEP (codée G35) et une hospitalisation pour FIV (Z31.2) entre 2009 et 2018.

Or, une des grandes limites des études s'étant intéressées au risque de poussée de SEP après procédure de FIV était liée en partie à de faibles effectifs.

Ainsi, en se basant sur l'effectif de cette étude préalable, l'analyse des données de ces patientes permettrait d'établir une étude comparative de puissance bien supérieure aux précédents travaux portés sur ce sujet.

Toutefois comme nous l'avons décrit précédemment sur les patientes nantaises, il est possible qu'une bonne partie des 664 patientes aient eu recours à des procédures de FIV avant que le diagnostic de SEP n'ait été posé et donc avant les 1<sup>er</sup> symptômes de la maladie. De plus, des erreurs de codages sont possibles sur les données nationales, ce qui pourrait à terme réduire l'effectif final.

Quand bien même, une réduction de 50 % de cet effectif permettrait déjà d'avoir un nombre de patientes bien supérieur aux précédentes études menées sur ce sujet.

L'accès aux seules données du PMSI reste néanmoins insatisfaisant. En effet, rien qu'au CHU de Nantes, environ 7% d'erreur est à rapporter sur les hospitalisations dans le cadre de la SEP des 8 patientes screenées (erreur de codage entre celui d'une hospitalisation pour l'administration d'un traitement de fond (Z51.2) et celui d'une hospitalisation pour cure de corticoïde dans le cadre d'une poussée (G35)).

De plus, nous avons rapporté sur ces 8 patientes une poussée non comptabilisée comme une hospitalisation dans le PMSI.

Ces données, entre autres, suggèrent fortement que l'identification des poussées par le PMSI en se basant sur la codification G35 de l'hospitalisation est insuffisante (voire source d'erreur)

L'accès aux informations cliniques et paracliniques des patientes paraît nécessaire pour bien identifier et définir l'activité clinique et paraclinique de la pathologie.

Comme précisé dans l'introduction, l'OFSEP est la base de données nationales françaises recueillant les caractéristiques épidémiologiques minimales des patients ayant une SEP en France (54 493 patients uniques au 15 décembre 2015) et suivis dans les centres experts SEP (Centre Ressource et Compétences SEP). Elle informe également sur les différentes formes et caractéristiques de la SEP des participants au sein de cette large cohorte. Les données sont saisies prospectivement dans un logiciel spécifique (EDMUS) et permettent le recueil des informations essentielles liées à la maladie (types de traitement, date, raison d'arrêt, poussées, date, traitement des poussées, type de poussée, handicap résiduel, IRM, type, résultats) et au patient (âge, sexe, emploi, études, vie maritale, enfants...).

L'utilisation de cette base de données permettrait ainsi d'avoir accès aux informations « manquantes » dans le PMSI et nécessaires pour bien caractériser les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patientes.

Pour accéder aux données nationales en rapport avec la FIV, le PMSI seul est également insuffisant. Le recours aux données du SNIIRAM permettrait de pallier les données manquantes du PMSI, celui-ci regroupant :

- les données épidémiologiques relatives aux patients (âge, sexe commune et département de résidence),
- le diagnostic d'affection de longue durée,
- toutes les prestations remboursées dans le cadre des soins réalisés en médecines de ville (dont les médicaments) avec les dates des soins,
- les données sur la consommation de soins en établissement, en centralisant les données relatives aux séjours facturés directement à l'Assurance Maladie, principalement par les cliniques privées et les données du PMSI.

Ainsi, l'accès aux données du SNIIRAM (comprenant celles du PMSI) permettraient de connaître les traitements prescrits au cours des procédures de FIV (notamment le type d'analogue prescrit) et les résultats de celles-ci (grossesse ou non).

Le croisement des données de l'OFSEP et du SNIIRAM à l'échelle nationale permettrait d'obtenir les informations pertinentes, concernant la SEP et les procédures de FIV des patientes, et nécessaires pour mener une étude de bonne qualité. Ce croisement permettrait d'identifier les patientes SEP ayant eu recours à des FIV à l'échelle nationale et de comparer avec un groupe contrôle, de patiente SEP n'ayant pas eu de FIV, l'activité de la maladie en post procédure d'AMP. En se basant sur le nombre de patientes trouvées dans le PMSI, nous aurions un effectif bien plus important que l'ensemble des études déjà réalisées sur le sujet. Nous espérons que les résultats, avec une puissance suffisante, nous permettront d'aboutir à des recommandations claires et fiables pour les patientes ayant une SEP et souhaitant recourir à des procédures d'AMP.

## **Conclusion**

Sur nos données locales du CHU de NANTES entre 2005 et 2018, une seule des 4 patientes atteintes de SEP et ayant eu recours à des procédures de FIV a présenté une poussée au décours. Ceci peut être expliqué en partie par le faible effectif (4 patientes), une faible activité de la maladie dans l'année précédente les procédures d'AMP, et la gestion des traitements de fond de la SEP dans les périodes précédant, pendant et succédant à la FIV (2 patientes ayant interrompu leur traitement 1 à 2 mois avant les procédures, 1 ayant poursuivi ses traitements durant 2 de ses 5 procédures, et 1 patiente ayant débuté précocement un traitement après la FIV).

Les données nationales issues du PMSI de 2009 à 2018 nous ont permis d'identifier potentiellement 664 patientes en France ayant combiné à la fois au moins une hospitalisation pour SEP (codée G35) et une hospitalisation pour FIV (Z31.2) la même année. Bien sûr, ce nombre est très probablement surévalué (il faudra exclure les patientes ayant eu une FIV avant les premières manifestations de la SEP notamment). De plus, le PMSI seul ne fournit pas assez de données en lui-même sur les patientes, concernant la SEP et les procédures de FIV, pour pouvoir mener une étude comparative de bonne qualité (risque d'erreur de codage, pas de données précises cliniques/paraclinique et thérapeutique).

Le recours au croisement des données entre le SNIIRAM et l'OFSEP à l'échelle nationale permettrait d'identifier les patientes SEP ayant eu recours à des procédures de FIV en comblant le manque de données au sein du PMSI. L'utilisation d'un groupe contrôle issu de l'OFSEP de patientes SEP n'ayant pas eu recours à des procédures de FIV permettrait la réalisation d'une étude contrôlée évaluant l'activité de la SEP en post FIV, avec un effectif de patientes bien supérieur aux précédentes études réalisées.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg.* juin 2004;106(3):147-58.
2. Murray J. Prelude to the framing of a disease: multiple sclerosis in the period before Charcots Leçons. *Int MS J.* déc 2004;11(3):79-85.
3. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* juill 2006;13(7):700-22.
4. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):3-13.
5. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollet F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* août 2012;18(8):1108-15.
6. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol.* juin 2017;264(6):1185-92.
7. Roux J, Guilleux A, Grimaud O, Leray E. Care-seeking of patients with multiple sclerosis over 2010-2015 in France: a nationwide study using health administrative data [Internet]. *ECTRIMS Online Library*; Oct 12 2018; 228842; P1000. [cité 26 août 2019].  
  
Disponible sur: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228842/jonathan.roux.care-seeking.of.patients.with.multiple.sclerosis.over.2010-2015.html>
8. Debouverie M, Rumbach L, Clavelou P. [The organisation of health care and epidemiology of multiple sclerosis in France]. *Rev Neurol (Paris).* juin 2007;163(6-7):637-45.
9. Debouverie M. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *J Neurol Sci.* 15 nov 2009;286(1-2):14-7.

10. Pantazou V, Schlupe M, Du Pasquier R. Environmental factors in multiple sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. avr 2015;44(4 Pt 2):e113-120.
11. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* juin 2018;7(1):59-85.
12. HAS. Guide Affection de longue durée. Sclérose en plaques. Septembre 2006. [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-024\\_sclerose-guide\\_sans\\_lap.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf)
13. Confavreux C, Vukusic S. [The natural history of multiple sclerosis]. *Rev Prat.* 30 juin 2006;56(12):1313-20.
14. OFSEP. Observatoire français de la Sclérose en Plaques - Descriptif de la cohorte au 15 juin 2018 [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte>
15. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol.* mars 2006;129(Pt 3):606-16.
16. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
18. Vukusic S, Moreau T, Bouhour F, Adeleine P, Confavreux C. [Multiple sclerosis: spontaneous course, natural history]. *Rev Neurol (Paris).* sept 2001;157(8-9 Pt 1):753-6.
19. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2014;85(1):67-75.
20. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.

21. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 5 sept 2015;386(9997):974-81.
22. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. août 2017;264(8):1697-704.
23. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ*. 14 avr 2015;350:h1765.
24. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M, TARIMS Study Group. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology*. 14 déc 2004;63(11):2028-33.
25. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, Uitdehaag BMJ, Lee ML, Movig KLL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. févr 2004;10(1):89-91.
26. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. juin 2018;174(6):449-57.
27. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. févr 2015;72(2):152-8.
28. Lu G, Beadnall HN, Barton J, Hardy TA, Wang C, Barnett MH. The evolution of « No Evidence of Disease Activity » in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. févr 2018;20:231-8.
29. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 30 juill 1998;339(5):285-91.

30. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain J Neurol.* juin 2004;127(Pt 6):1353-60.
31. Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2011;118(7):790-7.
32. Lavie C, Rollot F, Durand-Dubief F, Marignier R, Ionescu I, Casey R, et al. Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2019;25(4):591-600.
33. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2002;186(3):446-52.
34. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao A-L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 2011;70(1):41-50.
35. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology.* 1 déc 2009;73(22):1831-6.
36. Dahl J, Myhr K-M, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology.* 27 déc 2005;65(12):1961-3.
37. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2013;19(4):392-402.
38. Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS. *Clin Neurol Neurosurg.* mars 2006;108(3):266-70.
39. El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Baulieu EE, et al. Steroid hormones in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 juin 2005;233(1-2):49-54.
40. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2014;20(5):527-36.

41. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2018;24(2):96-120.
42. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the « treatment era ». *Nat Rev Neurol.* mai 2015;11(5):280-9.
43. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2007;197(6):585.e1-7; discussion 683-684, e1-7.
44. Bjørn A-MB, Nielsen RB, Nørgaard M, Nohr EA, Ehrenstein V. Risk of miscarriage among users of corticosteroid hormones: a population-based nested case-control study. *Clin Epidemiol.* 2013;5:287-94.
45. De Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* oct 2004;10(5):596-7.
46. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* août 2007;13(7):900-8.
47. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 15 juill 2004;115(1):3-9.
48. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:39-42.
49. Nielsen NM, Jørgensen KT, Stenager E, Jensen A, Pedersen BV, Hjalgrim H, et al. Reproductive history and risk of multiple sclerosis. *Epidemiol Camb Mass.* juill 2011;22(4):546-52.
50. Lombardi G, Celso M, Bartelli M, Cilotti A, Del Popolo G. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J Sex Med.* avr 2011;8(4):1138-46.
51. Thöne J, Kollar S, Nouseme D, Ellrichmann G, Kleiter I, Gold R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* janv 2015;21(1):41-7.

52. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 5 févr 2009;360(6):606-14.
53. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2006;12(2):209-14.
54. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2005;20(5):1144-7.
55. Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaine en France de 2016 - Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2015 [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm#>
56. Agence de la biomédecine. L'infertilité. Site internet: Assistance médicale à la procréation. Saint-Denis La Plaine (France); 2017 [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.procreation-medicale.fr/>
57. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Assistance médicale à la procréation (AMP). Des techniques pour aider les couples infertiles. Site internet: Inserm. Paris; 2018 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicale-procreation-amp>
58. Ameli.fr - Site de l'Assurance maladie. Traitement de l'infertilité et assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/prise-charge-infertilite>
59. Vukusic S, El-Etr M, Ionescu I, Cotton F, Merle H, Cornu C, et al. The POPARTMUS French-Italian multicentric trial of Post Partum Progestin and Estriol in Multiple Sclerosis: final results. *Mult Scler.* 2012;18(Issue S4):45.
60. Biffoni M, Marcucci I, Ythier A, Eshkol A. Effects of urinary gonadotrophin preparations on human in-vitro immune function. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 1998;13(9):2430-4.

61. Chen HF, Jeung EB, Stephenson M, Leung PC. Human peripheral blood mononuclear cells express gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH receptor, and interleukin-2 receptor gamma-chain messenger ribonucleic acids that are regulated by GnRH in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1999;84(2):743-50.
62. Batticane N, Morale MC, Gallo F, Farinella Z, Marchetti B. Luteinizing hormone-releasing hormone signaling at the lymphocyte involves stimulation of interleukin-2 receptor expression. *Endocrinology.* juill 1991;129(1):277-86.
63. Jacobson JD, Nisula BC, Steinberg AD. Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs. *Endocrinology.* juin 1994;134(6):2516-23.
64. Chen A, Ganor Y, Rahimipour S, Ben-Aroya N, Koch Y, Levite M. The neuropeptides GnRH-II and GnRH-I are produced by human T cells and trigger laminin receptor gene expression, adhesion, chemotaxis and homing to specific organs. *Nat Med.* déc 2002;8(12):1421-6.
65. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol Orlando Fla.* nov 2013;149(2):219-24.
66. Laplaud D-A, Leray E, Barrière P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology.* 25 avr 2006;66(8):1280-1.
67. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schimrigk S, et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol.* avr 2008;255(4):592-3.
68. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Muller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2009;61(2):65-8.
69. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2012;83(8):796-802.
70. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol.* nov 2012;72(5):682-94.

71. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):109-20.
72. Pasch LA, Gregorich SE, Katz PK, Millstein SG, Nachtigall RD, Bleil ME, et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. août 2012;98(2):459-64.
73. ATIH. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation - Présentation, missions, PMSI- 69329 Lyon [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/l-atih/presentation>
74. Institut national des données de santé. Mode d'emploi de la MR-005 - Site de l'INDS [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: [https://www.indsante.fr/sites/default/files/Mode\\_demploi\\_-\\_MR-005.pdf](https://www.indsante.fr/sites/default/files/Mode_demploi_-_MR-005.pdf)
75. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 août 2019;1352458519865118.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

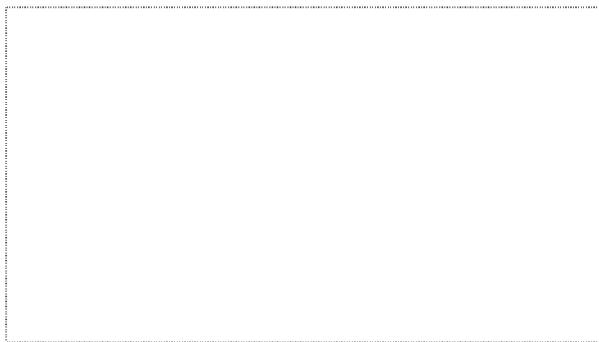
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

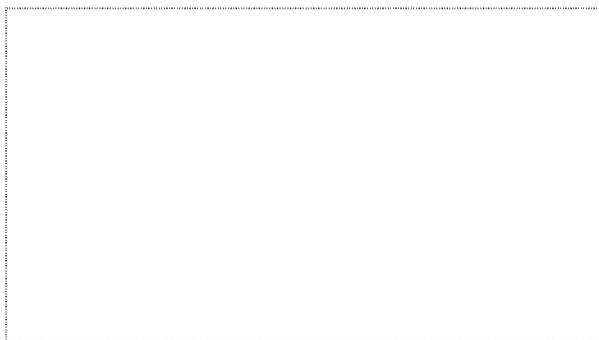
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**Vu, le Président du Jury,**



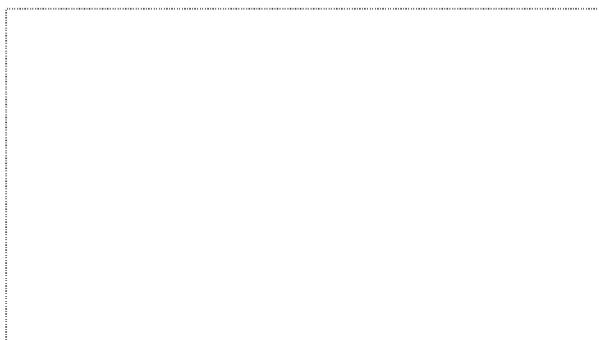
Pr David-Axel LAPLAUD

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Pr David-Axel LAPLAUD

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : LIONNET

PRENOM : Arthur

**Titre de Thèse :** Etude épidémiologique sur les patientes atteintes de scléroses en plaques ayant recouru à des procédures de Fécondation in Vitro entre 2006 et 2018 en France.

---

#### RESUME (10 lignes)

La Sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central touchant la femme en âge de procréer. Il existe des variations d'activité de la SEP selon les périodes de la vie génitale féminine. Plusieurs études suggèrent une augmentation du risque de poussée au décours immédiat de procédures de Fécondations *in vitro* (FIV) mais ces dernières manquaient de puissance (faibles effectifs). Notre étude visait i) à étudier ce risque chez les patientes SEP nantaises entre 2006 et 2018 ii) à estimer cette population à l'échelle nationale. Une patiente nantaise présenta une poussée dans les 3 mois suivant sa procédure de FIV. 664 patientes SEP ont recouru à des FIV en France, entre 2009 et 2018. Une étude évaluant ce risque sera ainsi conduite à l'échelle nationale.

---

#### MOTS-CLES

Sclérose en plaques, Assistance médicale à la procréation, Fécondation *in vitro*