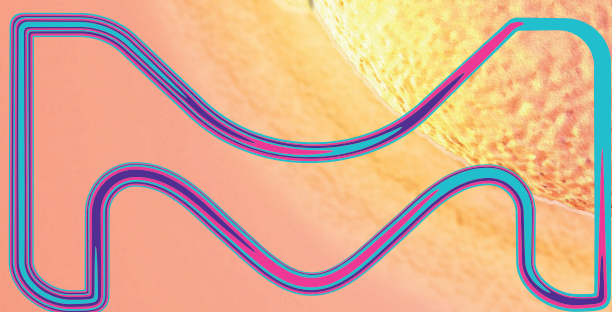


SCLÉROSE EN PLAQUES & AMP

De la théorie à la pratique



MERCK

MERCI

au groupe de travail pour leurs expertises,
leurs connaissances et leurs implications
à la rédaction de cette brochure :

Pr Anne Bachelot, endocrinologue, Hôpital La Pitié Salpêtrière

Dr Eric Berger, neurologue, CHU de Besançon

Dr Valérie Bernard, endocrinologue, CHU de Bordeaux

Dr Cécile Dulau-Metras, neurologue, Marseille

Pr David-Axel Laplaud, neurologue, CHU de Nantes

Mme Emmanuelle Leray, épidémiologiste, EHESP Rennes

Dr Elisabeth Maillart, neurologue, Hôpital La Pitié Salpêtrière

Pr Bruno Salle, médecin de la reproduction, CHU de Lyon HCL

Pr Sandra Vukusic, neurologue, CHU de Lyon HCL

PRÉFACE

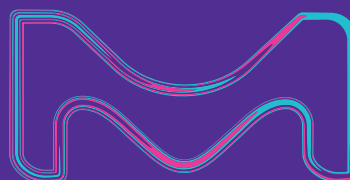
Longtemps, la grossesse a été déconseillée aux femmes ayant une SEP.

Aujourd'hui, non seulement la maternité est possible, mais elle peut être accompagnée si besoin par les équipes d'aide médicale à la procréation, comme pour tous les couples.

Cela n'est cependant pas sans questionner médecins et couples :
Quels risques pour l'évolution de la SEP selon les procédures ?
Comment gérer les traitements de fond dans ce contexte particulier ?
Des réponses à ces questions existent !
Et pour que les projets aboutissent dans les meilleures conditions, une proche collaboration entre neurologues, spécialistes de l'AMP et couples est indispensable.

Cette brochure devrait permettre aux neurologues d'être plus à l'aise dans la discussion.

Par le Pr Sandra Vukusic



Le saviez-vous ?



1 couple sur 6
consulte pour des
difficultés à concevoir¹

SOMMAIRE

SEP ET FERTILITÉ	06
L'INFERTILITÉ EN QUELQUES CHIFFRES	08
LES CAUSES D'INFERTILITÉ	09
LA REPRODUCTION CHEZ LA FEMME ET SON CONTRÔLE HORMONAL	10
LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ	12
LA LOI BIOÉTHIQUE	14
CAS PATIENTS	18
CONCLUSION	20
BIBLIOGRAPHIE	22

SCLÉROSE EN PLAQUES & FERTILITÉ

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central aux présentations cliniques variées



- Elle touche principalement l'adulte jeune, et plus particulièrement les femmes* avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme atteint.
- L'âge moyen au diagnostic est d'environ 30 ans, avec souvent un premier épisode neurologique passé inaperçu dans les 5 années précédentes ; 80% des cas débute entre 20 et 40 ans.*
- **Cette pathologie atteint donc les femmes à un âge à partir duquel leur fertilité est un enjeu majeur.**
- La question de la grossesse est d'ailleurs souvent abordée précocement après l'annonce du diagnostic. Certaines conditions peuvent imposer aux patientes de **différer leur projet de maternité, comme une activité inflammatoire** (poussée, évolution des hypersignaux à l'imagerie) **ou la prise de traitements de fond** incompatibles avec une grossesse.¹

* <https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/>

L'influence de la grossesse sur le cours évolutif de la SEP a été sujette à controverse

Longtemps, il a été déconseillé aux patientes atteintes de SEP d'avoir des enfants, par crainte de l'aggravation de la maladie au cours de la grossesse mais surtout juste après l'accouchement. À la fin des années 90 a été publiée la première grande étude internationale prospective ayant comme objectif principal de décrire l'évolution de la SEP au cours de la grossesse et des deux années suivant l'accouchement.²

Cette étude a mis en évidence **une réduction de la fréquence des poussées au cours de la grossesse**, une augmentation des poussées dans le premier trimestre suivant l'accouchement, puis dès le deuxième trimestre du post-partum le retour à une fréquence de poussées similaire à celle observée avant l'accouchement. Ni l'allaitement ni l'analgésie péridurale n'étaient corrélés à la survenue d'une poussée du post-partum.

En revanche les facteurs de risque associés à la survenue de ces poussées du post-partum semblent être un taux élevé de poussées dans l'année voire les deux ans précédant la grossesse, et la présence d'un score d'activité de la maladie élevé à la conception.^{2,3}

La planification de la grossesse après avis du neurologue semble donc essentielle, et la prise d'une contraception efficace peut ainsi être préconisée le temps de stabiliser la pathologie.

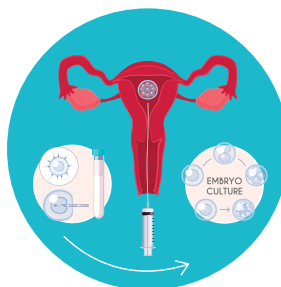
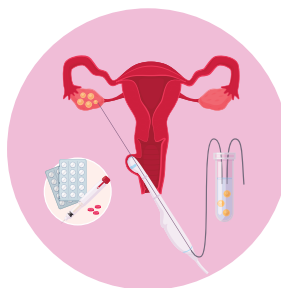
Plusieurs traitements de fond existent afin de ralentir la fréquence des poussées et la progression de la maladie. Les anciens traitements tératogènes (mitoxantrone, cyclophosphamide) ne sont quasiment plus utilisés aujourd'hui. Si l'activité de la maladie le nécessite, il est désormais possible de maintenir certains traitements de fond pendant la grossesse, comme par exemple les interférons ou l'acétate de glatiramère.⁴

La prévalence de l'infertilité ne semble pas augmentée chez les patientes atteintes de SEP

Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'augmentation du délai à concevoir chez ces patientes par rapport à la population générale, **néanmoins le nombre d'enfants moyen par femme semble plus bas chez les patientes avec SEP.**⁵ Ceci pourrait être expliqué par le fait qu'un certain nombre de patientes n'envisagent pas de grossesse, soit du fait de la sévérité de leur pathologie, soit par crainte d'une aggravation de celle-ci, ou encore par crainte d'une transmissibilité de celle-ci à leur enfant.^{6,7}

Le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) semble ainsi similaire chez les patientes atteintes de SEP que dans la population générale.

Chez les patientes suivies en AMP, plusieurs séries ont rapporté une augmentation du risque de poussée dans les mois suivants la stimulation ovarienne, en particulier lorsqu'étaient prescrits des protocoles utilisant des agonistes de la GnRH.⁸⁻¹²



Récemment, une étude rétrospective française sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS) a permis d'analyser le risque de poussée chez 225 patientes atteintes de SEP ayant eu au total 338 cycles de Fécondation *in vitro* (FIV) entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015.**

Aucune augmentation du risque de poussée après la FIV n'a été mise en évidence dans cette étude, et ce quel que soit le protocole de stimulation utilisé (agoniste ou antagoniste de la GnRH).

Le maintien d'un traitement de fond jusqu'à la réalisation de la FIV apparaissait comme un facteur déterminant pour réduire le risque de poussée.¹³ Ces données récentes vont permettre à vos patientes atteintes de SEP ayant recours à l'AMP d'aborder cette prise en charge avec moins d'appréhension quant au risque d'évolution de leur pathologie du fait de la stimulation ovarienne.

** Mainguy et al Neurology 2022;99:e1916-e1925

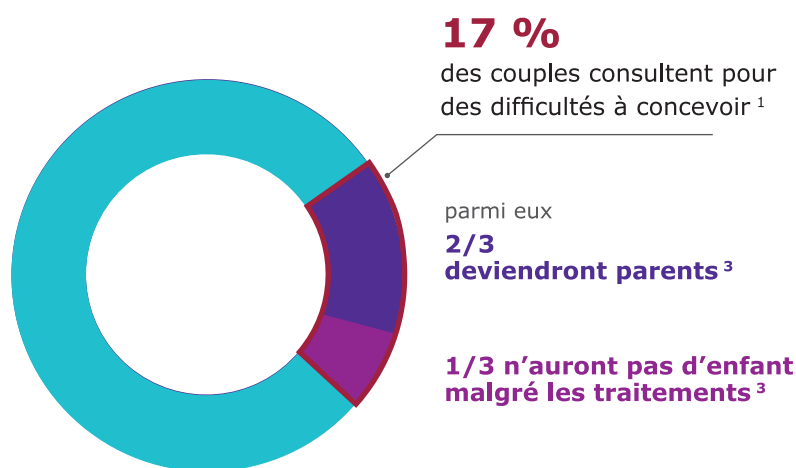


L'INFERTILITÉ EN QUELQUES CHIFFRES



Définition de l'OMS

L'infertilité est une pathologie du système reproductif définie par l'impossibilité d'obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés.²



Part des enfants nés après AMP selon les techniques utilisées⁴ :

Insémination intra-utérine : Proposée en 1^{ère} intention, technique qui consiste à mettre en rapport un ou 2 ovocytes obtenus par stimulation ovarienne et des spermatozoïdes introduits directement dans l'utérus⁵.

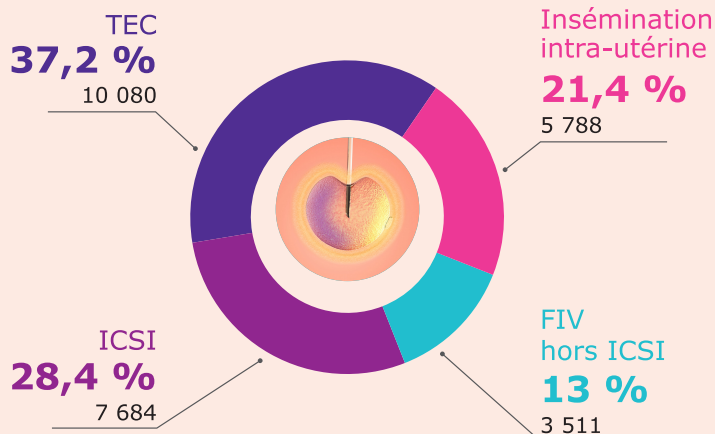
FIV (Fécondation In Vitro) : consiste à féconder un ovocyte avec un spermatozoïde *in vitro* puis à implanter l'œuf fécondé dans l'utérus⁵.

ICSI (Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes) : à l'aide d'une micropipette, un seul spermatozoïde est injecté dans l'ovocyte mature recueilli et préparé⁵.

TEC : Transfert d'Embryons Congelés.

157 593
tentatives
d'AMP ^{4*}

1 enfant
sur 28
est issu de l'AMP ^{4*}



* Données 2019

LES CAUSES DE L'INFERTILITÉ^{3,6}

30 % Féminine

- Insuffisance ovarienne débutante
- Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)
- Endométriose
- Sténose tubaire bilatérale
- Causes utérines comme les polypes et les fibromes utérins



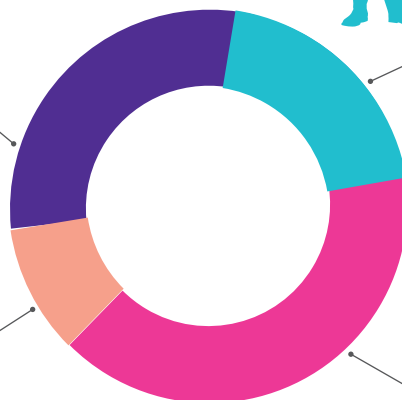
20 % Masculine

- Anomalie du transport des spermatozoïdes (azoospermie, oligo-asthéo-térato-spermie)
- Les pathologies post-testiculaires
- Les dysfonctions sexuelles



10 % Inexpliquée

40 % Mixte



Les facteurs environnementaux peuvent aussi avoir un impact sur la fertilité : tabac, alcool, drogues, poids, polluants, comportement alimentaire...

La fécondité chez la femme baisse de 50% après 35 ans⁷

Est-ce que la réserve ovarienne est impactée chez les patientes atteintes de SEP ?

*Trop peu d'études sont disponibles et les résultats sont contradictoires. Une étude française sur ce sujet est en cours au CHU de Bordeaux et tentera de répondre à cette question.***

Un père de 40 ans transmet 2,5 fois plus de mutations à son enfant qu'à 20 ans⁸

La fertilité dépend de nombreux facteurs⁶ :



- Un nombre suffisant de follicules ovariens contenant des ovocytes de bonne qualité.
- Une sécrétion hormonale adéquate de l'hypothalamus et de l'hypophyse permettant la sélection, la croissance, la dominance et l'ovulation du follicule.
- Des trompes perméables pour permettre la migration de l'ovocyte et des spermatozoïdes afin qu'ils se rencontrent.
- La sécrétion d'hormones ovariennes, l'œstradiol et la progestérone qui préparent l'endomètre afin de permettre l'implantation de l'embryon durant la période optimale.



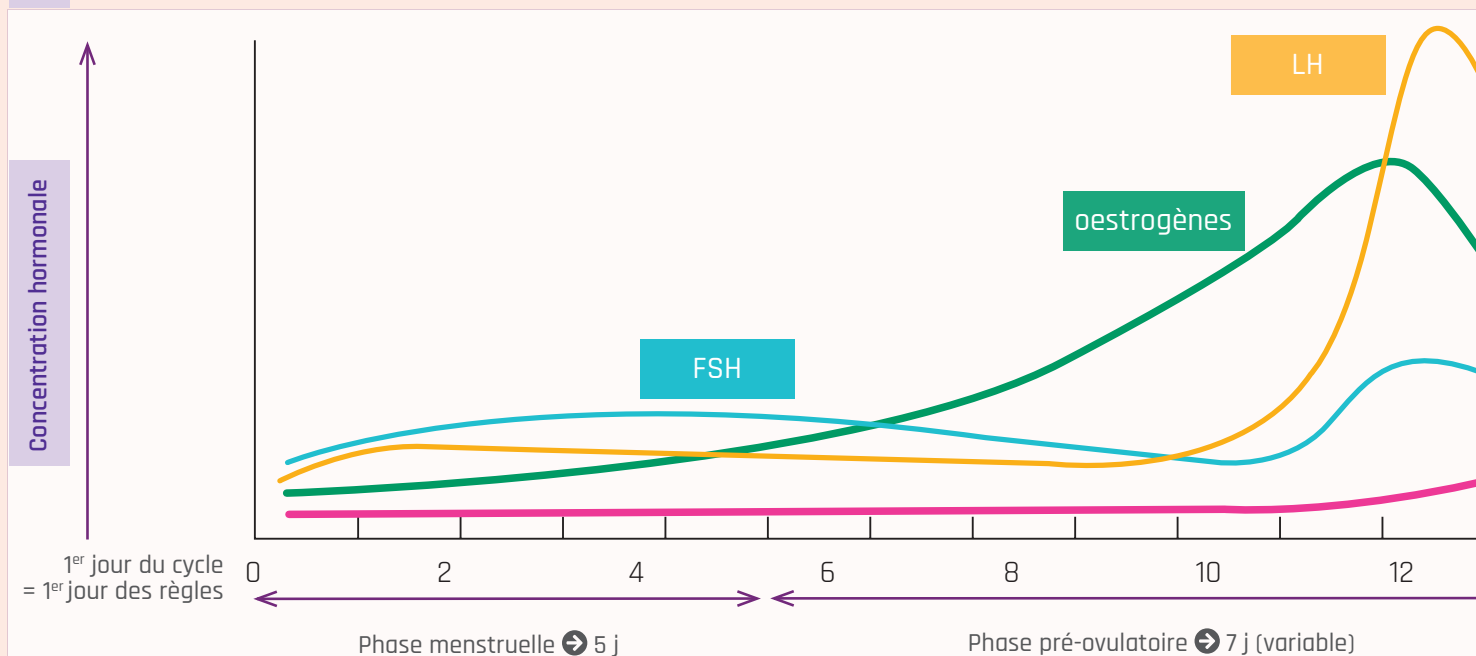
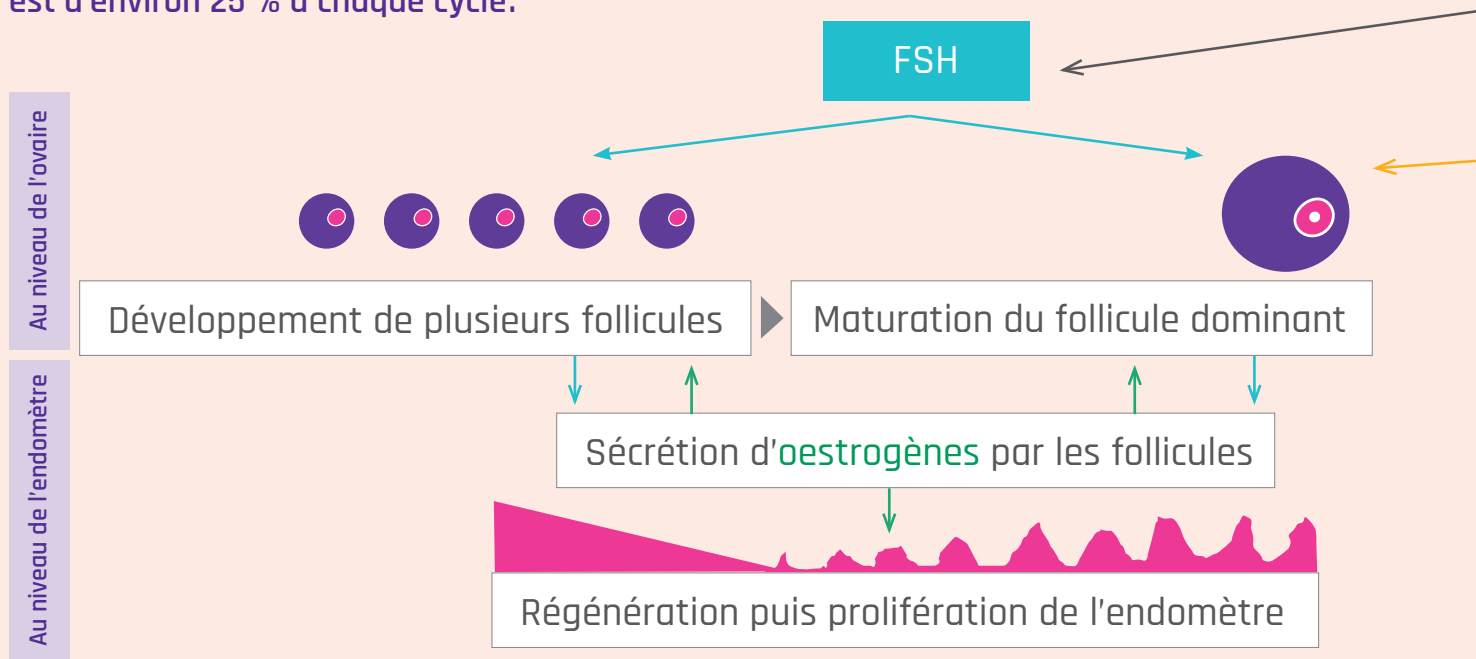
- Production de spermatozoïdes par les testicules.
- Perméabilité des voies génitales post-testiculaires.
- Un nombre suffisant de spermatozoïdes fonctionnels dans l'éjaculat.
- Une interaction efficace avec l'ovocyte.

** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05754593>

LA REPRODUCTION CHEZ LA FEMME & SON CONTRÔLE HORMONAL

Le cycle de la reproduction chez la femme

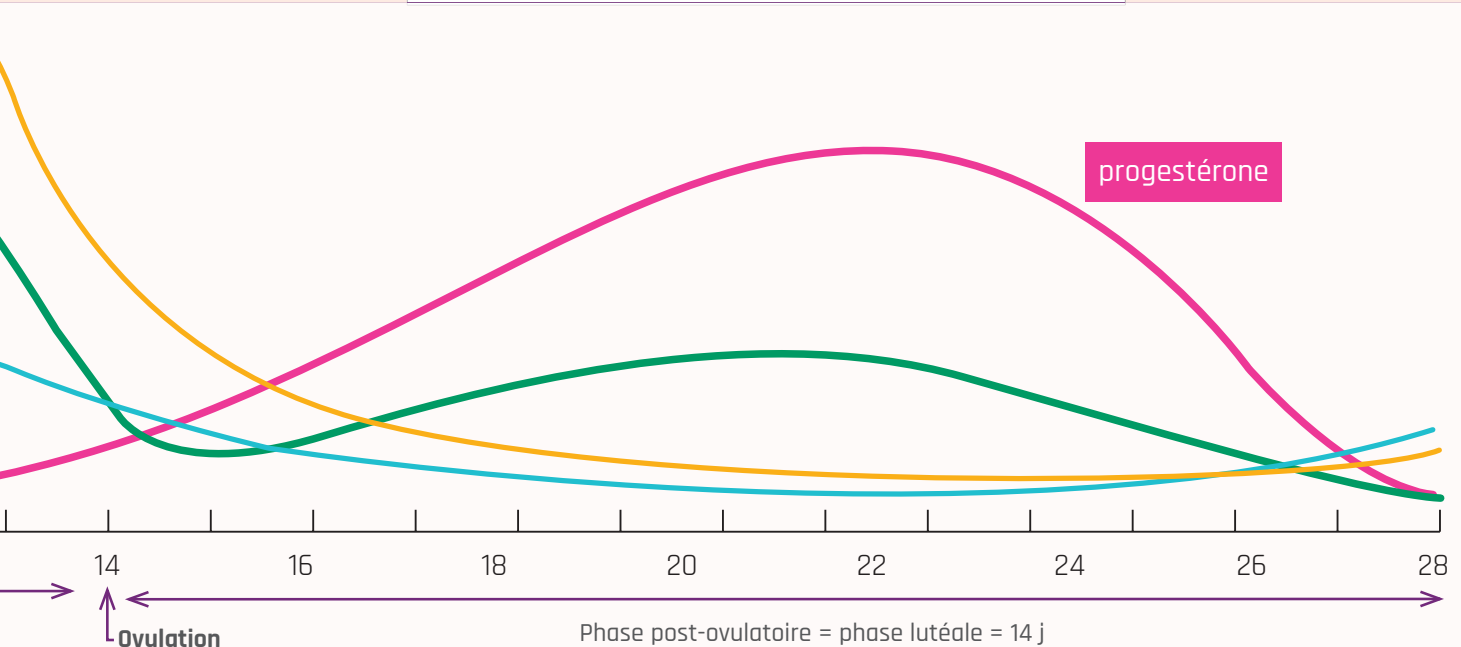
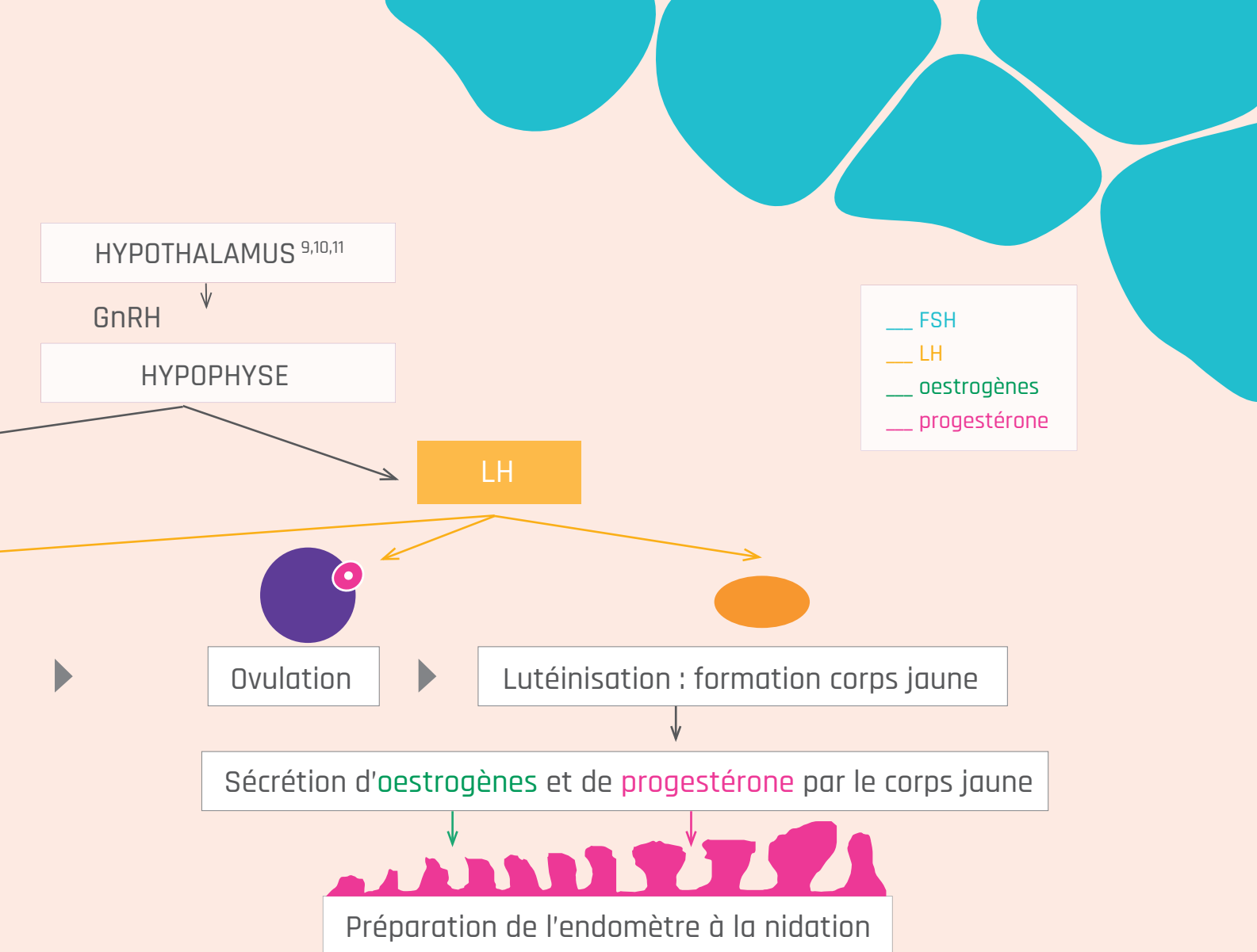
Dans l'espèce humaine, la probabilité de concevoir est d'environ 25 % à chaque cycle.³



Phase folliculaire

Les pulses de GnRH stimulent la sécrétion de FSH dès la fin des menstruations

La sécrétion d'oestrogènes produite par les follicules en croissance exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse, inhibant notamment la libération de FSH, ce qui permet la sélection du follicule dominant qui a besoin de moins de FSH pour croître par rapport aux autres follicules qui s'atrophient. Le taux d'oestrogènes continue d'augmenter



Lorsque le taux d'oestrogènes > 100 pg/ml pendant + de 48 h et diamètre follicule > 16 mm :
 ➔ Le rétrocontrôle devient positif ce qui entraîne un pic de LH responsable de l'ovulation qui provoque en 36h environ la rupture du follicule, la sécrétion de progestérone et la formation du corps jaune

Si il n'y a pas eu fécondation, les taux de LH chutent et le corps jaune s'atrophie entraînant une chute des taux d'oestrogène et de progestérone :
 ➔ constriction artérioles endomètre ➔ menstruations
 ➔ stimulation de la sécrétion hypothalamique de GnRH : un nouveau cycle commence

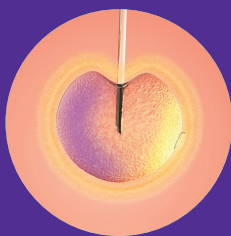
LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ

DIAGNOSTIC

Avant tout traitement il est nécessaire de procéder à ^{3,12} :

- une **anamnèse**
- une **évaluation** de l'infertilité chez la **femme**
- une **évaluation** de l'infertilité chez l'**homme**

Procédure	Objectif
Antécédents médicaux	Déterminer les causes possibles de l'infertilité pour orienter les explorations
Examen clinique	Objectiver la présence d'anomalies structurales ou mécaniques
Bilan biologique	Evaluer la fonction de reproduction, déceler les anomalies hormonales
Imagerie	Examen de l'appareil génital féminin si l'on suspecte une anomalie de structure



L'AMP : Qui est concerné ?

L'AMP répond à un projet parental et s'adresse : ¹⁵

- Aux couples hétérosexuels en âge de procréer
- Aux couples formés de 2 femmes en âge de procréer
- Aux femmes célibataires en âge de procréer

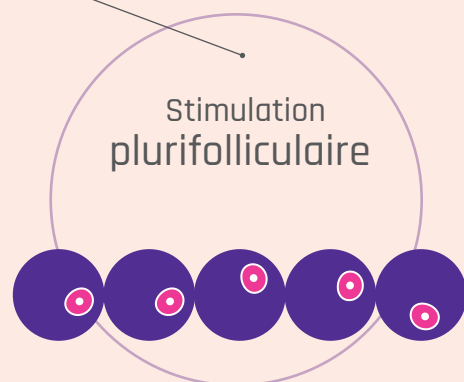
Les actes d'AMP sont pris en charge à 100 % après accord préalable par l'Assurance maladie, jusqu'au 43^e anniversaire de la mère, pour au maximum :¹⁵

- 6 inséminations artificielles (1 par cycle)
- 4 FIV (Fécondation *In Vitro*)
- Cette prise en charge est la même pour tous (couple hétérosexuel, couple formé de 2 femmes, femme célibataire).¹⁵
- Les personnes dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité peuvent bénéficier de la conservation de leurs gamètes ou de leurs tissus germinaux¹⁶, par exemple en cas de chimiothérapie, radiothérapie, intervention chirurgicale, risque de ménopause précoce...
- Depuis l'adoption de la nouvelle loi de bioéthique, les hommes et femmes qui le souhaitent peuvent recourir à l'autoconservation de leurs gamètes afin qu'ils puissent plus tard recourir à une AMP, le tout dans le respect de conditions strictes dont certaines sont fixées par décret¹⁷ (limites d'âge, prise en charge médicale et financière...).



STIMULATION PREALABLE

avec des objectifs différents^{13,14}



Obtenir un follicule mature chez une patiente anovulatoire

- ➔ suivi d'un rapport programmé

Optimiser l'ovulation chez les femmes normo-ovulatoires pour obtenir 2 follicules tout en limitant le risque de développement multifolliculaire

- ➔ déclenchement ovulation par hCG
- ➔ suivi d'une IIU

Rechercher la croissance du nombre optimal de follicules en conduisant à l'ovulation l'ensemble des follicules de la cohorte pour les sauver de l'atrésie

- ➔ déclenchement ovulation par hCG
- ➔ recueil des ovocytes 36 à 38 h après l'injection d'hCG

FIV ➔ Recueil des ovocytes puis mise en contact in vitro des ovocytes avec des spermatozoïdes

ICSI ➔ Recueil des ovocytes puis introduction d'un spermatozoïde dans chaque ovocyte prélevé

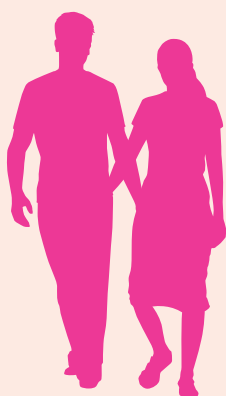
➔ 3 jours ou 5/6 jours après : transfert dans l'utérus de l'embryon de meilleure qualité (les embryons de bonne qualité sur-numéraires peuvent être congelés)



AMP ET DON DE GAMÈTES : QUE DIT LA NOUVELLE LOI DE BIOÉTHIQUE DU 3 AOÛT 2021 ?

L'assistance médicale à la procréation

L'AMP est désormais accessible à :



des couples composés
**d'un homme
& d'une femme**
en âge de procréer



**des couples
de femmes**
en âge de procréer



**des femmes
célibataires**
en âge de procréer

Sous quelles conditions ?

**Des critères d'âge fixés par décret n°2021-1243
du 28 septembre 2021.**

L'insémination artificielle, l'utilisation de gamètes ou de tissus germinaux et le transfert d'embryons peuvent être réalisés :



- Jusqu'au **45^e anniversaire de la femme**
célibataire ou au sein du couple, qui a vocation
à porter l'enfant



- Jusqu'au **60^e anniversaire** du membre du
couple qui n'a pas vocation à porter l'enfant

Plus une évaluation médicale obligatoire des deux membres du couple ou de la femme célibataire préalable à la prise en charge.

LA POSSIBILITÉ D'AUTOCONSERVATION DES GAMÈTES

Pour qui ?

Il est désormais possible de recourir à la conservation de ses gamètes pour réaliser une AMP ultérieurement sans condition de don préalable.

Les conditions sont les suivantes :

- **Conditions d'âge fixées par décret,**
- **Après une prise en charge médicale par l'équipe clinicobiologique,**
- **Avec le consentement écrit après information sur les conditions, les risques et les limites de la démarche et de ses suites,**
- **Dans les établissements de santé publics ou privés à but non lucratif et dans les établissements de santé privés à but lucratif (avec autorisation de l'ARS).**

Il n'est plus possible de conserver des gamètes pour soi-même au moment du don.

Fertilité altérée

Les patients risquant une altération de leur fertilité, en raison par exemple de la prise de traitement gonadotoxique (cancers, lupus, chirurgie, endométriose...) ont toujours accès aux différentes mesures de préservation de leur fertilité.



Pour en savoir plus sur la Loi Bioéthique

connectez-vous sur

<https://www.agence-biomedecine.fr/>



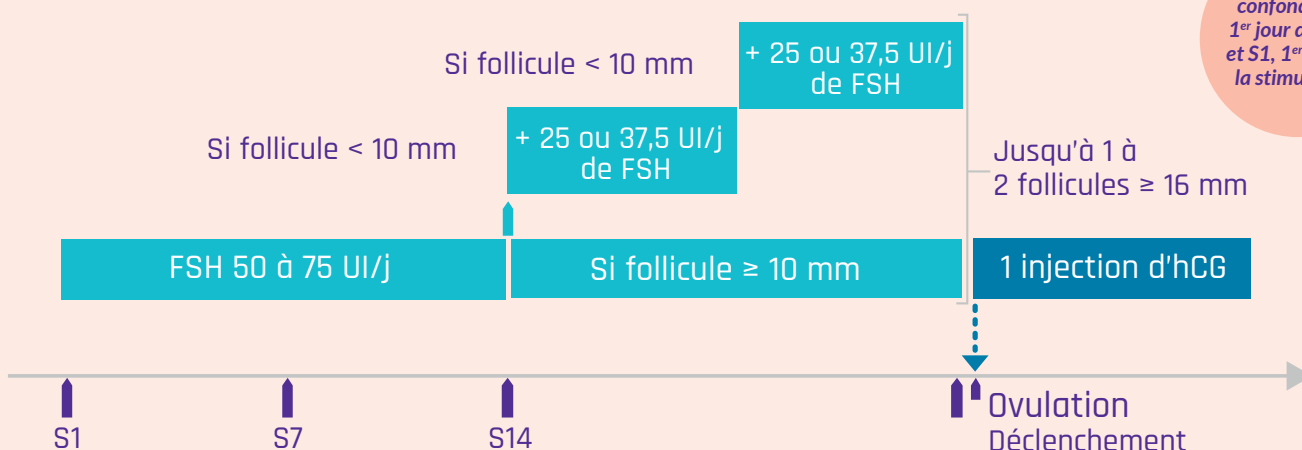
LES PRINCIPAUX PROTOCOLES



En cas d'échec des traitements de 1^{ère} intention, l'induction de l'ovulation peut être faite par des gonadotrophines*. Le protocole « step-up chronic low dose » occupe une place de choix dans l'induction d'ovulation pour anovulation chronique.¹⁹ La stimulation ovarienne est toujours conduite par la FSH.¹¹ Le médecin peut faire varier la dose au cours du cycle selon les résultats du monitoring. L'administration de FSH exogène doit être progressive par paliers pour identifier le seuil de réponse individuelle à la FSH.

HORS FIV (exemple) : Protocole step-up chronic low dose¹⁹

Augmentation de 25 ou 37,5 UI/j de FSH tous les 5 à 7 jours jusqu'à obtention d'un follicule ≥ 10 mm



Monitoring échographique et hormonal tous les 3-4 j puis 1 jour sur 2 voire quotidiennement en phase pré-ovulatoire

S1 = Début de la stimulation (J2 ou J3 du cycle)

Injection d'hCG : L'injection d'hCG pour déclencher l'ovulation se fait 24 à 48 heures après obtention d'une croissance folliculaire adéquate. On recommandera alors à la patiente d'avoir un rapport sexuel le jour même et le jour suivant l'injection d'hCG.

Conditions d'annulation du cycle : si plus de 3 follicules ≥ 15 mm et/ou un taux plasmatique $> 1\,200$ pg/ml d'oestradiol.

* En induction de l'ovulation hors PMA : en 1^{ère} intention, en cas d'aménorrhée avec un test aux progestatifs négatif, en seconde intention, en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène⁽¹⁸⁾.

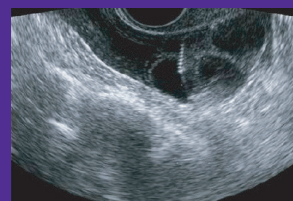
Le monitoring de l'ovulation est indispensable¹⁸

= **SURVEILLANCE** pour prévenir la survenue de grossesses multiples et la survenue d'hyperstimulations ovariennes. En fonction des résultats du monitoring le médecin pourra faire évoluer les doses de FSH au cours du cycle.

- Dosage d'oestradiol

- Échographie folliculaire

- nombre de follicules
- diamètre
- localisation
- aspect des follicules en croissance



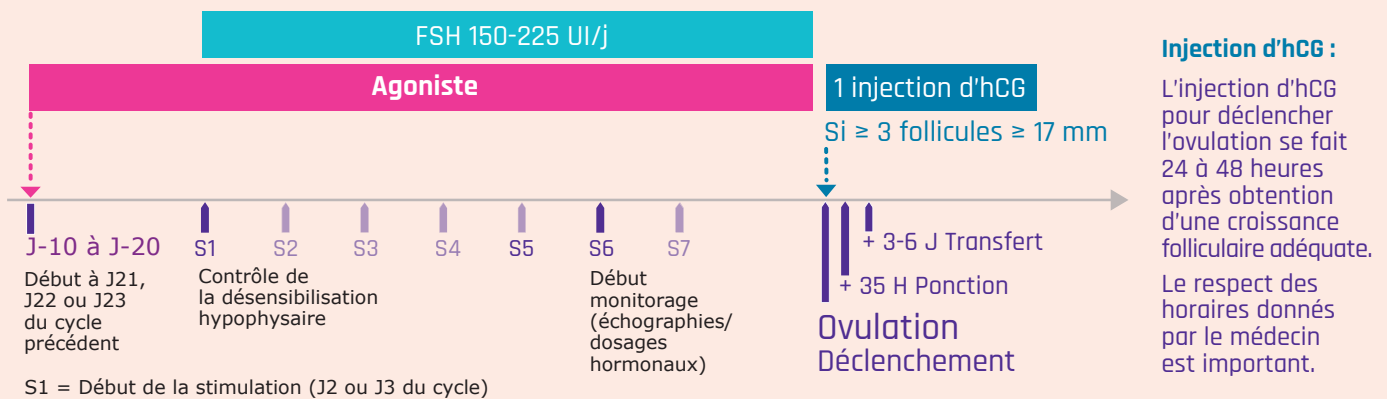
Le choix du protocole peut se faire en fonction :

- du nombre optimal d'ovocytes souhaité pour l'obtention de la grossesse
- du profil de la patiente : normo, hyper, mauvaise répondeuse
- des marqueurs prédictifs de stimulation ovarienne²⁰
- de la pratique des centres

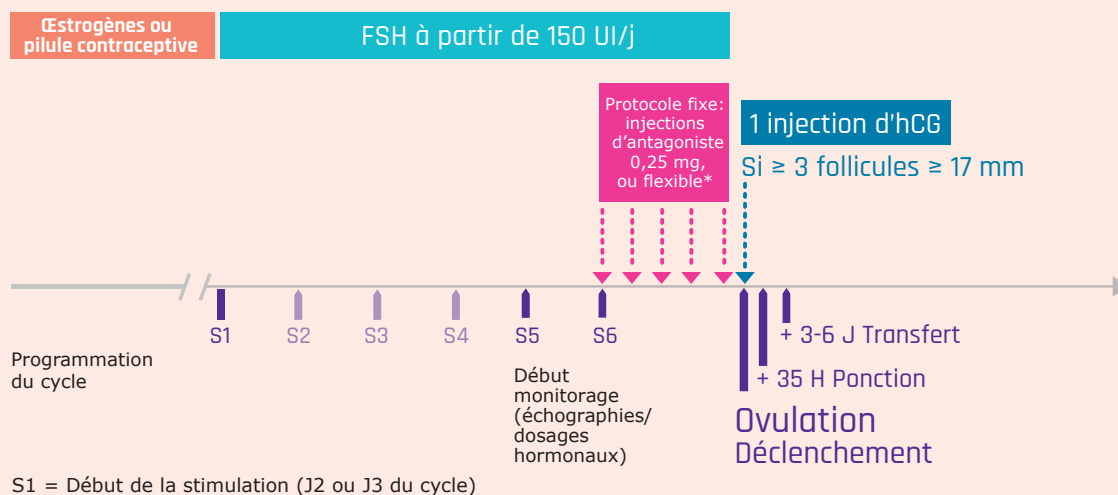
L'utilisation des antagonistes ou des agonistes de la GnRH permet la prévention de l'ovulation prématurée au cours de la stimulation de la croissance folliculaire.¹⁸

En FIV, la supplémentation de la phase lutéale par de la progestérone exogène est une pratique courante.²¹

FIV (exemple) : Agonistes de la GnRH, Protocole long¹⁸



FIV (exemple) : Antagonistes de la GnRH²²



Cas patient n°1



DESCRIPTIF GÉNÉRAL

Julie, 39 ans, atteinte de SEP-R
Arnaud, 43 ans, son conjoint

HISTOIRE ET ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Julie et Arnaud sont en couple depuis plus de 10 ans et ne parviennent pas à concevoir un enfant.

En mai 2015, à 32 ans, Julie a présenté des symptômes évoquant une SEP, mais le plus important pour le couple est leur désir de bébé. Ainsi 6 mois après, un bilan de fertilité est débuté. Malheureusement, en janvier 2016, Julie présente de nouveau une poussée qui pose le diagnostic de SEP et un traitement par Interféron bêta est alors initié.

Au vu des résultats du bilan de fertilité, une biopsie gonadique est proposée à Arnaud qui met en avant une azoospermie. Pour réaliser leur rêve, une aide à la procréation avec donneur de spermes leur est proposée. Sept inséminations avec donneur seront réalisées d'avril 2017 à mars 2018. Malheureusement, aucune grossesse ne sera menée à terme. En septembre 2018, suite à nouvelle poussée, un traitement par anticorps monoclonal est proposé à Julie.

4 FIV (ICSI) sont ensuite réalisées d'octobre 2018 à février 2020, mais un fibrome utérin en évolution rapide est alors mis en évidence ce qui aboutit à suspendre les tentatives d'AMP.

Finalement, un transfert d'embryon sur cycle naturel est enfin réalisé en février 2022. Julie et Arnaud sont enfin parents d'un beau bébé. Julie est toujours sous le même traitement avec un EDSS à 0.

QUE DEVONS-NOUS RETENIR ?

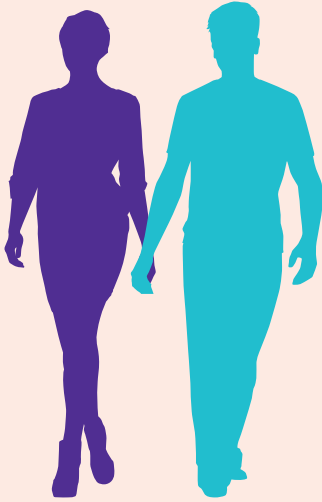
La longue histoire de ce couple montre que la communication entre les équipes traitantes neurologues, gynécologues et biologistes reste essentielle pour une prise en charge globale.

Comme les recommandations de la société française de la SEP le rappellent, il faut aborder régulièrement le désir de maternité et la contraception et tenir compte du projet de grossesse des patientes atteintes de sclérose en plaques dans le choix du traitement de fond. Il est recommandé de ne pas limiter le nombre de tentatives de procréation médicalement assistée du seul fait du diagnostic de SEP.

Déf.: FIV ICSI = Fécondation in vitro avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes ;
ITG = interruption thérapeutique de grossesse.

Les dernières études publiées ²³

démontrent qu'il n'y a pas d'augmentation du taux annualisé de poussées dans les 3 mois après une FIV. Les patientes sous traitement de fond pendant le protocole de FIV font moins de poussées que celles non traitées.



Cas patient n°2



DESCRIPTIF GÉNÉRAL

Guillaume, 33 ans, atteint des SEP-PP
Céline, 38 ans, sa compagne

HISTOIRE ET ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Guillaume est un jeune patient de 33 ans qui travaille en intérim.
Il vit en couple depuis 5 ans avec Céline qui est âgée de 5 ans de plus que lui.

Il se plaint de troubles de la marche qui évoluent depuis 4 ans. Il s'est d'abord rendu compte de difficultés d'équilibre pendant ses entraînements de football. Après avoir arrêté ses entraînements, il consulte en neurologie pour une réduction de ses possibilités de marche. Le diagnostic est une sclérose en plaques primaire progressive à expression cérébelleuse. Dans cette forme de la maladie, peu de traitements de fond sont disponibles. Il accepte alors de participer à un essai clinique qui lui permettrait d'accéder à des innovations thérapeutiques.

Lors de l'entretien pour la mise en route du protocole, il lui est demandé quel est son désir de paternité. Avec Céline sa compagne, le souhait de devenir parent a été un peu reculé à la suite de l'annonce de sa maladie. Une double contraception étant nécessaire au cours du protocole, il accepte d'être adressé en centre de préservation de la fertilité. L'âge de Céline est pris en compte.

Une auto-conservation de ses gamètes lui est proposée au cas où sa compagne souhaite tomber enceinte au cours du protocole.

QUE DEVONS-NOUS RETENIR ?

Le cas de ce jeune patient met en exergue l'importance de prendre en compte l'histoire du couple dans la planification familiale.

Ainsi, comme le préconisent les experts de la SFSEP, il est recommandé de discuter la planification d'une procédure d'aide à la procréation chez les patientes (et patients) atteintes de SEP lors d'une consultation avec le neurologue, en coordination avec le spécialiste de procréation médicalement assistée.

Il est donc important de ne pas sous-traiter les patient(e)s en désir de grossesse et surtout en cas de FIV. Certains centres recommandent de faire un bilan de fertilité chez les femmes de plus de 35 ans en désir de grossesse afin de s'assurer de détecter tout problème d'infertilité si jamais le traitement de fond devait être arrêté avant le début d'une grossesse.

CONCLUSION

Chaque année en France, environ 20 000 naissances sont issues de l'assistance médicale à la procréation (AMP) représentant près de 3 % des naissances.

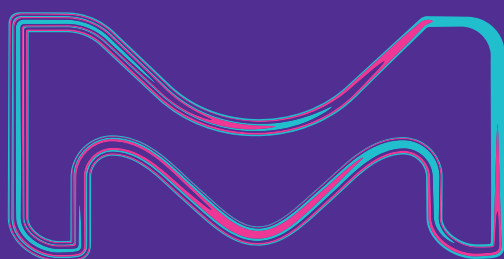
Si la SEP influe de manière certaine sur la qualité de vie des patients, elle ne semble pas avoir d'impact direct sur la fertilité. Toutefois, la SEP peut avoir un retentissement psychologique dans le projet parental (peur de transmettre la pathologie, peur d'une nouvelle poussée...).

Quand « *Time is Brain* » selon nos collègues neurologues, en fertilité cela pourrait être « **Fertility is Time** » ; puisque l'âge est un des facteurs déterminants du succès des procédures d'AMP.

La connaissance du parcours des patients et la collaboration entre neurologues et spécialistes de l'AMP sont donc essentielles pour pouvoir prendre en charge les couples au plus tôt.

Cette brochure s'inscrit dans cette volonté d'aller ensemble, dans le même sens, pour accompagner au mieux le parcours de nos patients en désir d'enfants.

Par le Pr Bruno Salle



RÉFÉRENCES

SEP & FERTILITÉ (p.6-7)

1. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: « Association of British Neurologists » guidelines. *Pract Neurol*. Avril 2019 ; 19(2):106-14.
2. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tournaire 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.
3. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. Mai 2014 ; 20(6):739-46.
4. Vukusic S, Michel L, Leguy S, Lebrun-Frenay C. Pregnancy with multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. Mars 2021 ; 177(3):180-94.
5. Roux T, Courtilot C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol*. 2015 ; 262(4):957-60.
6. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood TM, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. Mars 2013 ; 19(3):351-8.
7. Lavorgna L, Esposito S, Lanzillo R, Sparaco M, Ippolito D, Cocco E, et al. Factors interfering with parenthood decision-making in an Italian sample of people with multiple sclerosis: an exploratory online survey. *J Neurol*. Mars 2019 ; 266(3):707-16.
8. Laplaud DA, Lefrère F, Leray E, Barrière P, Wiertlewski S. [Increased risk of relapse in multiple sclerosis patients after ovarian stimulation for in vitro fertilization]. *Gynecol Obstet Fertil*. Oct 2007 ; 35(10):1047-50.
9. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schimrigk S, et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*. Avril 2008 ; 255(4):592-3.
10. 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.
11. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. Nov 2012 ; 72(5):682-94.
12. 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*. Oct 2020 ; 26(11):1410-9.
13. Mainguy M, Tillaut H, Degremont A, Le Page E, Mainguy C, Duros S, et al. Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 11 août 2022 ; 10.1212/WNL.0000000000201027.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART fact sheet. Press information. 2016.
2. Inserm, Infertilité. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite>.
3. CNGOF. Stérilité du couple. Unité d'enseignement, ITEM 29.2010-2011.
4. Agence de la Biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation. Rapport activité annuel AMP 2019.
5. AMELI, Recours à l'AMP (ou PMA) en cas d'infertilité : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilitepma-infertilite/recours-lamp-ou-pma-en-cas-dinfertilite>.
6. Inserm et Agence de la Biomédecine. Troubles de la fertilité. Etat des connaissances et pistes pour la recherche. Rapport remis au parlement le 18 décembre 2012.
7. Agence de la Biomédecine. Fiche n°4 : L'AMP et la baisse de la fertilité liée à l'âge. 2009.
8. Agence de la Biomédecine. L'âge de procréer. Juin 2017.
9. Lacour B, Belon JP. Physiologie humaine. Editions Elsevier. 2016.
10. Tortora et Derikson. Manuel d'anatomie et de physiologie Humaines. 2^{ème} édition. Deboek Editeurs. 2016.
11. Empereire JC. Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines. Editions Springer 2013.
12. Rossin B. Exploration du couple infertile. 2006 ; 56 : 479-490.
13. Théron-Gérard L. Protocoles de stimulation ovarienne avant insémination intra-utérine : quels objectifs ? 2005 ; 7(3) : 183-188.
14. Davy C, Olivennes F. La stimulation d'ovulation. Rev Prat 2006 ; 56 : 491-499.
15. Service Public – Procréation médicalement assistée. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F31462>.
16. Code de la santé publique : Article L2141-11 modifié par la LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 31 (V).
17. Code de la santé publique : Article L2141-12 modifié par la LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 3 (V).
18. AFSSAPS : Recommandation de Bonne Pratique. Les médicaments inducteurs de l'ovulation. Avril 2004.
19. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I. Les protocoles "step". Med Reprod 2005 ; 7(3) : 175-188.
20. Nelson SC. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. Fertil and Steril 2015 ; 99(4):964-969.
21. Belaésch-Allart J. Soutien de la phase lutéale. La lettre du gynÉcologue 2010 ; 350 : 24-26.
22. Guivarc'h-Lévéque A. et al. Efficacité de la programmation des cycles de FIV en antagonistes par les estrogènes. Gyn Obst Fert (2010) 38 : 18-22.
23. Graham et al. Neurol Neuroimmuno Neuroinflamm 2023. Mainguy et al. Neurology 2022.



www.MERCK.fr



Information médicale/Pharmacovigilance

Pour les patients, les aidants et les professionnels de santé
0 800 888 024 (Service & appel gratuit)
E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Merck Serono s.a.s.
Société par actions simplifiée au capital social de 16 398 285 Euros,
siège social au 37, rue Saint Romain, 69008 LYON | RCS de Lyon n° 955 504 923

