

**RAPPORT SCIENTIFIQUE
DE FIN D'ETUDE**

Etude « SPAM (Safety-Pregnancy-Aubagio®-Multiple sclerosis) »

Plateforme : PEPS
Coordonnateur : Pr Emmanuel OGER

A	Résumé de l'étude	3
A.1	Dates de début et de fin d'étude.....	3
A.2	Résumé en français	3
A.3	Résumé en anglais	4
B	Résultats scientifiques	6
B.1	Enjeux et problématique, état de l'art	6
B.2	Méthodologie scientifique.....	10
B.3	Résultats et discussion.....	18
B.4	Conclusions	50
B.5	Références bibliographiques	51
C	Déontologie.....	63
D	Impact et valorisation de l'étude.....	64
D.1	Liste des publications	64
D.2	Liste des communications	64
D.3	Liste des autres actions de valorisation	64
E	Personnels ayant participé à l'étude	65
F	Utilisation de la subvention ANSM pour l'étude	66
G	Visa obligatoire du coordonnateur	66

Important :

- *Ce document est à remplir par le Coordonnateur, en collaboration avec les participants à l'étude. Il doit être transmis par mail au référent scientifique de l'ANSM par le Coordonnateur aux échéances prévues dans la convention attributive d'aide et sera mis à disposition du Comité de pilotage des plateformes et au Comité de déontologie. Une version signée sera également transmise par courrier postal.*
- *Un tiré à part des articles publiés sera également joint à ce rapport.*
- *La mise en page du document et la mise en forme du texte doivent être conservées. Aucune limitation du nombre de page n'est spécifiée mais on veillera à transmettre un document détaillé, homogène et lisible.*

A RESUME DE L'ETUDE

Les résumés, en 4000 caractères, sont susceptibles d'être rendus publics. Il ne fera donc pas mention de résultats confidentiels. Les résumés permettront d'exposer les résultats du projet, après avoir rappelé le contexte et les objectifs.

Suivre les indications ci-dessus.

A.1 DATES DE DEBUT ET DE FIN D'ETUDE

Suivre les indications ci-dessus.

Date de début : 1 ^{er} mars 2017	Date de fin : 31 décembre 2017
---	--------------------------------

A.2 RESUME EN FRANÇAIS

Suivre les indications ci-dessus.

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. Elle concerne environ 100 000 personnes en France, dont 2 /3 sont des femmes. Le tériflunomide (Aubagio®) est un des traitements de fond de première ligne de la SEP les plus récents, avec une disponibilité en officine depuis novembre 2014. Les études précliniques ont montré des effets embryotoxiques et tératogènes. Il est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et sa prescription doit être accompagnée d'une contraception efficace. Ses concentrations plasmatiques pouvant rester non négligeables jusqu'à 8 mois après son arrêt, il est recommandé en cas de désir de grossesse de réaliser une procédure d'élimination accélérée en 11 jours par cholestyramine ou charbon actif. En cas d'impossibilité d'arrêt complet d'un traitement de fond pendant la grossesse chez une patiente ayant une SEP, deux alternatives thérapeutiques (exposition in utero démontrée sans risque) existent : les interférons et l'acétate de glatiramère. Aucune grossesse ne devrait donc être exposée à l'Aubagio®, or les essais cliniques ont montré un nombre non négligeable de grossesses exposées. Les seules données en vie réelle concernant les grossesses exposées dont on dispose sont les notifications spontanées à la pharmacovigilance par les neurologues, avec un risque de sous-déclaration.

L'objectif de l'étude SPAM est de dénombrer et étudier les grossesses exposées à l'Aubagio® en France, à partir des données de l'assurance maladie.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte portant sur les femmes âgées de 15 à 49 ans, atteintes de SEP, non stériles, entre le 1^{er} août 2014 et le 31 décembre 2016. Les données étaient issues du SNIIRAM (données de consommation inter-régimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)). Les cas de SEP ont été identifiés à partir du 1^{er} janvier 2010 à l'aide d'un algorithme basé sur le statut d'affection longue durée SEP, les séjours hospitaliers (en médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) et soins de suite et réadaptation (SSR)) liés à une SEP, et le remboursement de médicaments spécifiques de la SEP. L'exposition aux différents traitements de fond a été détectée par leurs codes CIP13. Une comparaison de 3 groupes de patientes a été effectuée, selon leur exposition (Aubagio®, interférons ou acétate de glatiramère, ou aucun traitement). Les grossesses survenant au cours de l'étude ont été repérées par leur issue, puis chaînées aux séjours de naissance des nouveau-nés. Une grossesse était considérée comme exposée si elle survenait alors que la patiente prenait de l'Aubagio® et/ou si

elle n'avait pas suivi les recommandations pour en réduire les concentrations plasmatiques.

Résultats : Au total, 44 008 femmes répondant aux critères d'inclusion ont été identifiées. Parmi elles, 2 639 grossesses sont survenues entre le 1^{er} août 2014 et le 31 mars 2016, dont 47 exposées à l'Aubagio®. Pour ces grossesses, la procédure d'élimination accélérée n'avait pas été réalisée ou de manière incorrecte (durée insuffisante). L'incidence annuelle de grossesses exposées à l'Aubagio® était 3 à 4 fois plus petite dans le groupe exposé à l'Aubagio® que dans les 2 autres groupes (1,4 vs 5,6 et 4,7 pour 100 patientes-années, respectivement). La durée médiane d'exposition à Aubagio® pendant la grossesse était de 45 jours. Ces grossesses ont eu pour issues 23 naissances d'enfant(s) né(s) vivant(s), 22 interruptions volontaires ou médicales de grossesse (3 fois plus que dans les autres groupes), et 2 fausses couches spontanées. Il n'a pas été observé de conséquences immédiates de l'exposition à Aubagio® sur la santé des nouveau-nés à la naissance.

Conclusion : Malgré les recommandations, notre étude montre qu'il existe en France des grossesses exposées à l'Aubagio®. Leur incidence est néanmoins inférieure à celle des grossesses hors traitement de fond. Le fort taux d'interruptions (volontaires ou médicales) de grossesses laisse suspecter des grossesses non prévues ou « accidentelles » ou témoigne de la décision prise en conséquence de l'exposition à un produit tératogène. Les mesures concernant les procédures d'élimination accélérée incorrectement appliquées étant souvent la cause des expositions, un rappel et un renforcement des recommandations sur ces points semblent nécessaires auprès des prescripteurs et des patientes. Un rappel sur la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant la prise du traitement semble se justifier aussi. Un suivi à long terme des enfants pourrait être intéressant pour déceler d'éventuelles conséquences, autres que malformatives.

A.3 RESUME EN ANGLAIS

Suivre les indications ci-dessus.

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease that affects the central nervous system. About 100,000 prevalent cases have been identified in France, of which two-thirds are women. Teriflunomide (Aubagio®) is one of the most recent MS-specific DMTs, available among pharmacists since November, 2014. Pre-clinical studies have shown its embryotoxic and teratogenic effects. Therefore, teriflunomide is contraindicated in pregnant women and its prescription must be accompanied by an effective contraception. Its plasma concentration remains significant until 8 months after the last medication has been taken. Then, if pregnancy is desired, an accelerated disposal procedure with cholestyramine or activated carbon for 11 days must be carried out. If it is not possible to completely stop the treatment during pregnancy, two alternative therapies (in utero exposure demonstrated without risks) exist: interferons and glatiramer acetate. Therefore, no pregnancy should be exposed to Aubagio®. However clinical trials have shown that a number of pregnancies were exposed. The only available data in real-life settings are spontaneous reports by neurologists to the pharmacovigilance national system, with a risk of under-reporting. The aim of the present study was to count and describe pregnancies that have been exposed to Aubagio® in France, using reimbursement data issued from the SNIIRAM French database.

Methods: This retrospective cohort study included all 15 to 49 year-old French women, identified as having MS, not sterile, and benefiting from health insurance between August 1st, 2014 and December 31st, 2016. Data came from the SNIIRAM database which covers both hospital admissions and ambulatory care (medical visits and drugs deliveries). MS patients were identified from January 1st, 2010 using an algorithm looking for the presence of a long duration disease (LDD) for MS, hospital or after-care and rehabilitation stays for MS, or reimbursement of DMTs specific of MS. Exposure to DMTs was identified with their CIP13 code. A comparison was made between three patient groups, according to their DMT exposure (Aubagio[®], interferons or glatiramer acetate, no DMT). Pregnancies occurring over the study period were identified through their outcomes, then linked to newborns hospital birth stays in order to collect acts and diagnoses at birth, if any. A pregnancy was considered as exposed to Aubagio[®] if the woman had taken Aubagio[®] during pregnancy and/or did not follow the appropriate wash-out recommendations (procedure of accelerated elimination in order to decrease plasma concentrations of teriflunomide).

Results: Overall, 44,008 women fulfilling the selection criteria were identified. A total of 2 639 pregnancies was identified between August 1st, 2014 and March 31st, 2016, of which 47 were considered as exposed to Aubagio[®]. The annual incidence rate of pregnancies exposed to Aubagio[®] was three times smaller than in the two other groups (1.4 vs 5.6 and 4.7 per 100 patient-years in interferon-glatiramer acetate and no DMT groups, respectively). The median exposure duration to Aubagio[®] during pregnancy was 45 days. Outcomes were 23 live births, 22 voluntary or medical abortions (3 times more than in other groups) and 2 miscarriages. No effect of exposure on newborns health was reported at birth.

Conclusion: Despite strong recommendations, this study shows that some pregnancies in women with MS were exposed to Aubagio[®]. However, the incidence was lower than in comparison groups. The high rate of abortions was consistent with a probable high rate of unplanned pregnancies or with the consequences of the exposure to a teratogenic drug. Accelerated disposal procedures incorrectly carried out are often the cause of pregnancy exposures. A reminder of recommendations regarding Aubagio[®] and desire of pregnancy seems necessary to prescribers (neurologists) and patients. A long time follow-up of children born from exposed pregnancies may also be interesting to better evaluate consequences of in utero exposure.

B RESULTATS SCIENTIFIQUES

15 pages minimum.

B.1 ENJEUX ET PROBLEMATIQUE, ETAT DE L'ART

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation du système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière). Elle concerne environ 100 000 personnes en France, dont $\frac{3}{4}$ à $\frac{3}{4}$ des personnes sont des femmes. Elle débute le plus souvent chez des adultes jeunes, entre 20 et 40 ans, ce qui a pour conséquence un grand nombre de femmes en âge de procréer ayant une SEP (1). L'influence de la grossesse sur la SEP a été longtemps sujette à controverse. Il était déconseillé aux femmes atteintes de SEP d'avoir des enfants, par crainte d'une aggravation de la maladie au cours de la grossesse ou dans les premiers mois du post-partum. En 1998, l'étude PRIMS (*PR*egnancy *I*n *M*ultiple *S*clerosis) (2), première étude prospective de grande ampleur, a apporté une réponse épidémiologique solide sur cette question, montrant que la SEP en elle-même n'était pas associée à un risque accru de complications ou d'issues anormales de grossesse. Une analyse complémentaire à cette étude (3) a précisé que les principaux facteurs prédictifs associés à la survenue d'une poussée dans le post-partum étaient l'existence d'une poussée dans l'année précédente ou pendant la grossesse. Désormais, la grossesse n'est donc plus déconseillée aux femmes atteintes de SEP ; en revanche la prise en charge thérapeutique médicamenteuse doit être adaptée à ces patientes.

A l'heure actuelle, on ne peut pas guérir de la SEP mais des traitements de fond sont proposés aux formes rémittentes pour réduire l'activité inflammatoire responsable des poussées. L'arsenal thérapeutique s'est considérablement élargi ces dernières années. Au total, 13 médicaments spécifiques à la maladie sont désormais disponibles, uniquement sur prescription d'un neurologue. Ils sont classés en deux catégories selon leur mode d'action (immuno-modulateurs et immuno-suppresseurs) et les indications dépendent du contexte clinique et de l'activité inflammatoire.

Les traitements de première intention sont essentiellement des immunomodulateurs, délivrables en officine. Certains s'administrent par voie injectable : l'interféron bêta-1a (Avonex® et Rebif®) ou bêta-1b (Betaferon® et Extavia®), le peginterféron bêta-1a (Plegridy®) ou l'acétate de glatiramère (Copaxone®). D'autres s'administrent par voie orale : le diméthylfumarate (Tecfidera®) et le teriflunomide (Aubagio®). Trois immuno-suppresseurs habituellement indiqués dans d'autres pathologies peuvent également être prescrits en première intention et hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) : l'azathioprine (Imurel®), le méthotrexate (Méthotrexate®) et le mycophénolatemofétil (Cellcept® et génériques).

Pour des SEP plus actives, où un traitement de première ligne n'est pas suffisant, un traitement de seconde ligne peut être envisagé comme le fingolimod (Gilenya®), le seul délivrable en ville, ou alors administré en perfusion à l'hôpital comme le natalizumab (Tysabri®), l'alemtuzumab (Campath®) et le mitoxantrone (Novantrone® puis Elsep®).

Au regard du profil de patients ayant recours à ces traitements, essentiellement jeune et féminin, la question de la tératogénicité de ces traitements est à prendre en compte. La FDA (Food Drug Administration) a mis en place une classification selon le niveau de connaissance et de tératogénicité de chacun de ces médicaments.

Food and Drug Administration (FDA)

Cat. A : des études contrôlées chez la femme n'ont pas mis en évidence de risque pour le fœtus au premier trimestre (et il n'y a pas de preuve d'un risque lors des trimestres ultérieurs) et la possibilité d'une nocivité pour le fœtus apparaît écartée.

Cat. B : Pas de risque mis en évidence dans les études animales. Pas de données suffisantes chez l'Homme.

Cat. C : Risques mis en évidence dans les études animales. Pas de données suffisantes chez l'Homme, mais les bénéfices pourraient l'emporter sur les risques.

Cat. D : preuves d'un risque fœtal chez l'Homme, mais les bénéfices pourraient l'emporter sur les risques.

Cat. X : Les études chez l'animal ou chez l'Homme ont mis en évidence des anomalies fœtales, ou il existe des arguments pour un risque fœtal basé sur l'expérience humaine, ou les deux, et les risques de l'utilisation du produit chez la femme enceinte l'emportent clairement sur tout bénéfice potentiel.

En 2014, un consensus formalisé d'experts français a publié des recommandations sur la prise en charge des grossesses chez les femmes atteintes de SEP (4). Désormais, la grossesse ne leur est plus déconseillée, mais il est recommandé de la programmer lors d'une période où la maladie est peu active en termes de rechutes depuis au moins 1 an, afin d'arrêter le traitement de fond en amont et pendant la grossesse, tout en minimisant les risques sur le plan neurologique.

Toutefois l'interruption du traitement de fond n'est pas sans risque ; bien qu'étant la recommandation générale, elle peut être discutée en cas de forme active de SEP présentant un risque important de poussées et un risque de poussées potentiellement sévères. La balance bénéfice-risque de maintenir le traitement pendant la grossesse doit donc être discutée entre le neurologue et la patiente. Si la décision est de maintenir la prise en charge, deux types de traitement sont préconisés : les interférons ou l'acétate de glatiramère. Les données des études en vie réelle les concernant se sont montrées rassurantes : pas d'augmentation du risque de fausses-couches spontanées, poids de naissance dans les normes ou légèrement diminué mais sans conséquence pathologique, pas ou faible augmentation du risque de prématurité mais sans conséquence pathologique (5)(6)(7).

Hormis ces formes actives pour lesquelles la balance bénéfice-risque est en faveur du maintien du traitement de fond, compte-tenu des recommandations, ce sont donc surtout des grossesses non désirées qui constituent les expositions aux traitements de fond, dont il résulte un taux d'avortement provoqué non négligeable.

Le tériflunomide (Aubagio®) est l'un des traitements de fond de première ligne de la SEP rémittente les plus récents, avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 26 août 2013 et une disponibilité en officine en France depuis novembre 2014. Le tériflunomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires dont le mécanisme d'action exact dans la SEP est encore mal connu. Cependant, le tériflunomide inhibe de manière sélective et réversible la

dihydro-orotate déshydrogénase, une enzyme mitochondriale-clé dans la synthèse de novo de pyrimidine, étape nécessaire à la prolifération de cellules comme les lymphocytes T et B. Ainsi, le tériflunomide entraînerait une réduction du nombre de lymphocytes activés capables de migrer dans le système nerveux central, tout en conservant les propriétés des cellules quiescentes (8).

Il est administré en prise orale, une fois par jour (dose unique recommandée : 14 mg), sur prescription d'un neurologue, avec une délivrance mensuelle en officine à partir d'une ordonnance valable pour une durée maximale de 6 mois.

Ses effets indésirables sont relativement fréquents, pouvant toucher plus d'une personne sur 10. Il s'agit de maux de tête, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques, nausée (sensation de malaise) et alopécie (perte des cheveux). En général, ces symptômes sont légers à modérés, disparaissent avec le temps et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

En revanche, Aubagio® est contrindiqué chez les patients présentant :

- une pathologie hépatique ou une insuffisance hépatique grave;
- un état d'immunodéficience grave, tel que le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA);
- un dysfonctionnement de la moelle osseuse ou une anémie, une leucopénie ou une thrombopénie ;
- une infection grave ;
- une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ;
- une hypoprotéinémie sévère.

Aubagio® est également contrindiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes. Les hommes (et leurs partenaires de sexe féminin) et les femmes en âge de procréer ne doivent pas prendre Aubagio® sans utiliser un moyen de contraception efficace.

Un plan de gestion des risques a été élaboré pour s'assurer de la sécurité de son utilisation. Les informations concernant la sécurité et les précautions d'emploi pour les professionnels de santé et les patients sont précisées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la notice d'Aubagio®. La société qui le commercialise fournit également à tous les professionnels de santé susceptibles de l'utiliser un kit d'information. Il comprend les indications relatives à la sécurité d'utilisation du traitement, notamment les tests et la surveillance à réaliser avant et après son instauration, et fournit une carte destinée aux patients rappelant les informations de sécurité essentielles. Il informe également de l'existence d'un registre international (International Teriflunomide Pregnancy Exposure Registry) mis en place par la société pour collecter des données sur les bébés nés de femmes traitées par Aubagio®. Les inclusions ont débuté en 2015 et doivent se poursuivre jusqu'en 2020, soit une durée de 5 ans. Le registre prévoit de recruter 196 femmes pour observer 104 naissances vivantes, ce qui permettra avec une puissance de 80% de détecter une augmentation du risque de malformations congénitales de 3,95 suite à une exposition à Aubagio®.

Le profil de tolérabilité de l'Aubagio® a été bien caractérisé lors du développement clinique, montrant les risques encourus en cas d'exposition pendant la grossesse. Les données précliniques indiquent qu'il n'est pas mutagène in vitro, n'est pas clastogène (souris, rat, hamster ; susceptible de provoquer une aberration chromosomique) et n'affecte pas la fertilité (rat), mais qu'il présente des effets embryotoxiques et tératogènes (rat et lapin). La FDA (Food and Drug Administration) a classé

Aubagio® en risque X selon la classification évoquée précédemment.

Il est indiqué dans les RCP qu'en l'absence de procédure d'élimination accélérée, les concentrations plasmatiques de tériflunomide restent supérieures à 0,02 mg/l pendant 8 mois en moyenne, ce délai pouvant parfois s'étendre à 2 ans chez certaines patientes. Cela est à prendre en compte lorsqu'une patiente traitée par Aubagio® exprime un désir de grossesse. Pour éviter que la grossesse soit exposée à l'Aubagio®, c'est à dire réduire les concentrations plasmatiques à <0.02 mg/L, la prise en charge doit être adaptée selon 2 possibilités :

- soit un arrêt de l'Aubagio® au moins 8 mois avant l'arrêt de la contraception ;
- soit une procédure d'élimination accélérée par administration de cholestyramine (8g de cholestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours, méthode la plus utilisée en pratique par les neurologues) ou de charbon actif (50g de charbon actif 2 fois par jour pendant 11 jours).

Quelle que soit la stratégie choisie, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être dosées avant tout projet de grossesse. Lorsque la concentration plasmatique de tériflunomide est inférieure à 0,02 mg/l, un deuxième dosage doit être réalisé après un délai minimal de 14 jours. Ces dosages sont pris en charge par le laboratoire commercialisant l'Aubagio®, ils ne sont donc pas remboursés par l'Assurance Maladie et ne sont pas repérables dans le DCIR (Données de Consommation Inter-Régimes).

En cas de découverte d'une grossesse déjà initiée alors que la patiente est sous Aubagio®, la procédure d'élimination accélérée par charbon ou cholestyramine doit être réalisée.

En cas d'impossibilité d'interrompre totalement un traitement de fond, un switch de l'Aubagio® vers un interféron ou l'acétate de glatiramère peut être réalisé.

En dépit de l'obligation d'utiliser une méthode fiable de contraception dans les recommandations et des alternatives existantes, 83 grossesses ont été signalées parmi les 3 378 patients observés lors des différents essais cliniques de l'Aubagio®. Parmi ces grossesses, 70 sont survenues chez des patientes exposées à l'Aubagio® (et 13 dans les groupes contrôles placebo ou interféron bêta). Par ailleurs, 22 grossesses ont été signalées chez les partenaires des patients masculins participant aux essais cliniques (9).

Une étude observationnelle de phase 4, l'étude Teri-PRO, démarrée en 2014 en France, avait pour objectif d'étudier l'efficacité, la tolérance et la satisfaction de l'Aubagio® chez un millier de patients atteints de SEP recevant quotidiennement du tériflunomide pendant 48 semaines. Les résultats de l'analyse intermédiaire au 14 septembre 2015 ont montré que parmi les 545 patients déjà inclus, 76% étaient des femmes. Les événements indésirables graves ont été rapportés (infection, hypertension, douleur thoracique, augmentation de l'alanine aminotransférase), ainsi que les effets indésirables, mais la survenue ou non de grossesse au cours de l'étude n'a pas été évoquée(10).

Les seules données disponibles à ce jour sur les grossesses exposées à l'Aubagio® en vie réelle en France viennent donc des notifications spontanées de pharmacovigilance par les neurologues et dépendent donc de la déclaration des médecins. De fait, on peut s'attendre à une sous-estimation des expositions et peut-être des issues. C'est pourquoi nous proposons l'étude SPAM, dont le but est d'étudier les grossesses exposées à l'Aubagio® via une autre source de données potentiellement plus exhaustive et non dépendante de la volonté des médecins de déclarer : celle des données de

remboursement par l'Assurance Maladie, issue du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie).

Au-delà des résultats scientifiques spécifiques à l'Aubagio®, SPAM devrait permettre d'évaluer la faisabilité d'une telle étude à partir des données du SNIIRAM. Si les résultats s'avèrent concluants, ce type de données pourra être utilisé ultérieurement pour répondre à des questions de suivi de grossesses exposées à d'autres médicaments potentiellement tératogènes, indépendamment des laboratoires pharmaceutiques et des médecins déclarants.

Les objectifs de l'étude SPAM sont les suivants :

- 1. Identifier le nombre et la fréquence des grossesses exposées à l'Aubagio® chez les patientes atteintes de SEP en France ;
- 2. Evaluer la prise en charge des grossesses à risque d'exposition à l'Aubagio® et son adéquation avec les recommandations (en particulier concernant le wash-out et la procédure d'élimination) ;
- 3. Mesurer l'incidence de la grossesse chez les patientes exposées à l'Aubagio®, et la comparer à l'incidence des grossesses dans les deux groupes contrôle (chez les patientes exposées à aucun traitement de fond et chez les patientes traitées par interféron ou acétate de glatiramère) et à l'incidence de la grossesse dans la SEP en général ;
- 4. Décrire les caractéristiques des grossesses exposées à l'Aubagio® en termes de désir de grossesse, de contraception, de connaissance de la grossesse pendant l'exposition et les comparer à celles des deux groupes contrôles ;
- 5. Décrire les issues des grossesses exposées à l'Aubagio® et les comparer à celles des deux groupes contrôles.
- 6. Décrire les caractéristiques des grossesses exposées à l'Aubagio® en termes de poussées et modalités d'accouchement, ainsi que la santé des nouveau-nés issus de grossesses exposées à l'Aubagio® menées à terme et les comparer aux deux groupes contrôles.

B.2 METHODOLOGIE SCIENTIFIQUE

Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de femmes en âge de procréer atteintes de SEP. Les données ont été collectées prospectivement.

Les patientes exposées à l'Aubagio® ont été observées et comparées à deux groupes (un groupe de patientes non exposées aux traitements de fond de la SEP et un groupe de patientes exposées aux interférons ou à l'acétate de glatiramère, les deux traitements de fond de la SEP autorisés pendant la grossesse).

Période d'étude

L'étude a débuté le 1^{er} août 2014, date où les grossesses d'intérêt étaient susceptibles d'avoir été exposées à l'Aubagio® au premier trimestre de grossesse (l'Aubagio® ayant été disponible en officine à partir de novembre 2014).

La date de fin de l'étude a été fixée au 31 décembre 2016.

Population d'étude

Critères d'inclusion

Ont été incluses les femmes bénéficiaires de l'assurance-maladie âgées de 15 à 49 ans, c'est à dire nées entre 1964 (50 ans en 2014) et 2001 (15 ans en 2016), vivantes à leur inclusion dans l'étude, n'ayant pas d'antécédent d'hystérectomie ou de stérilisation définitive (pose d'un implant Essure ou réalisation d'un acte de stérilisation) dans l'historique disponible, affiliées à un régime d'assurance maladie alimentant la base de données du SNIIRAM, et identifiées comme ayant une sclérose en plaques après application d'un algorithme développé par la CNAMTS (présenté ci-après), complété par une identification des SEP via les hospitalisations en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR).

Critères de non inclusion

Toute femme n'ayant bénéficié d'aucune prestation dans le DCIR ou hospitalisation dans le PMSI sur la période d'étude (du 1^{er} août 2014 au 31 décembre 2016) n'a pas été incluse.

Toute femme ayant pour antécédent une hystérectomie ou une stérilisation définitive au moment de l'identification de la SEP (dans les antécédents disponibles) n'a pas non plus été incluse.

Algorithme d'identification des cas de SEP

Une personne était considérée comme ayant une SEP si elle remplissait au moins une des conditions suivantes (11) :

- Personne ayant le statut d'ALD SEP dans la table EB_IMB_R (MED_MTF_COD="G35")
- Personne ayant au moins un séjour avec un diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DAS) SEP dans les tables du séjour (table B) et dans (table D) du PMSI MCO (DGN_PAL="G35", DGN_REL="G35", ASS_DGN="G35")
- Personne ayant au moins une délivrance d'un médicament « traceur » de la SEP (Table 1) dans la table IR_PHA_R ou au moins une délivrance de natalizumab (Tysabri®) à l'hôpital dans la table des médicaments dispensés en sus du GHS (Table MED) codé avec l'UCD 9293340.

Un autre mode d'identification de la SEP a également été utilisé, bien que non utilisé dans l'algorithme de la CNAMTS :

- Personne ayant au moins un séjour en soins de suite ou de réadaptation avec un diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DAS) SEP dans le PMSI SSR (DGN_PAL="G35", DGN_REL="G35", ASS_DGN="G35")

Cet algorithme d'identification de la SEP dans le SNIIRAM a été appliqué à partir du 1^{er} janvier 2010 (considérant qu'une personne ayant une SEP aura au moins eu un recours aux soins entre cette

période et le début de l'étude, permettant de l'identifier).

La date d'identification de la SEP était définie comme la 1^{ère} date où un des critères d'identification de cas était rempli (date de mise en ALD ou date d'hospitalisation ou date de délivrance d'un médicament traceur) entre le 1^e janvier 2010 et le 31 décembre 2016.

Période de suivi de chaque femme

La date d'inclusion dans la cohorte (= date de début de suivi) était :

- le 01/08/14 pour toute femme répondant aux critères d'inclusion identifiée SEP avant le début de l'étude (cas prévalents)
- OU la date la plus tardive parmi (cas incidents) :
 - o la date d'identification si identifiée après le début de l'étude,
 - o la date d'anniversaire des 15 ans si elle était postérieure au début de l'étude et à l'identification de la SEP.

La date de sortie de la cohorte (= date de fin de suivi) était :

- le 31/12/16 si suivie jusqu'à la fin de l'étude
- OU la date la plus précoce parmi :
 - o la date de décès s'il survenait avant la fin de l'étude,
 - o la date d'hystérectomie ou de stérilisation définitive si elle survenait avant la fin de l'étude,
 - o la date d'anniversaire des 50 ans si elle survenait au cours de l'étude.

Exposition à l'Aubagio®

L'exposition a été observée pour toute femme ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'Aubagio® sur la période d'étude (du 1^{er} août 2014 au 31 décembre 2016), identifié par le code CIP13 de l'Aubagio® 3400927499890.

La survenue de grossesse chez ces femmes, ainsi que leur éventuelle exposition à l'Aubagio® était alors recherchée. Une grossesse était dite exposée à l'Aubagio® si elle survenait dans un des cas de figure suivants :

- Chez une femme dont la dernière prise théorique d'Aubagio® datait de moins de 8 mois avant la date de conception présumée et sans procédure d'élimination accélérée ou une procédure réalisée mais de façon incomplète (dose délivrée insuffisante)

OU

- Chez une femme dont la dernière prise théorique d'Aubagio® datait de moins de 8 mois avant la date de conception présumée, avec une procédure d'élimination accélérée délivrée moins de 11 jours avant la date de conception présumée ou pendant la grossesse.

OU

- Chez une femme dont la dernière prise théorique d'Aubagio® a eu lieu pendant la période de grossesse quel qu'en soit le stade, avec mise en place d'une procédure d'élimination

accélérée.

OU

- Chez une femme dont la dernière prise théorique d'Aubagio® a eu lieu pendant la période de grossesse quel qu'en soit le stade, sans mise en place d'une procédure d'élimination accélérée ou avec une procédure incomplète.

Note 1 : Le délai de 8 mois correspond au nombre de mois moyen où les concentrations restent supérieures à 0,02 mg/L après l'arrêt de l'Aubagio®. Ce délai peut aller jusqu'à 2 ans chez certains patients.

Note 2 : La dernière prise théorique d'Aubagio® a été calculée à partir de la date de dernière délivrance d'Aubagio® avant (ou pendant) la grossesse et du nombre de boîtes délivrées (nombre de mois de traitements délivrés).

Note 3 : La procédure d'élimination a été définie par la délivrance de cholestyramine (code CIP13 : 3400931502722, 3400932207886, 3400933018771, 3400934174797, 3400933878214, 3400933878382, 3400933878443, 3400933878504, 3400933877842, 3400933877903, 3400933878092, 3400933878153) selon les recommandations : 264 grammes, soit 66 sachets, répartis sur 11 jours pour avoir une procédure d'élimination par cholestyramine complète. Les boîtes contiennent 10, 30, 50, 60 ou 90 sachets de 4g en fonction du conditionnement. La délivrance d'une boîte peut donc suffire pour toute la procédure, mais pas systématiquement. Une procédure d'élimination par charbon actif est également réalisable, mais elle n'est pas traçable à partir des données du SNIIRAM car il n'est pas remboursé.

Note 4 : Les expositions ont été étudiées pour chaque grossesse ; une femme ayant été enceinte plusieurs fois au cours de l'étude a ainsi pu être considérée dans plusieurs profils d'exposition.

Evénements d'intérêt : la grossesse

Identification de la grossesse

Chez les femmes incluses dans l'étude, la survenue d'une grossesse a été identifiée par son issue (accouchement, interruption de grossesse, fausse-couche spontanée, grossesse extra-utérine) principalement à partir du PMSI (sauf les IVG médicamenteuses ambulatoires identifiées à partir du DCIR). L'algorithme utilisé pour l'identification des issues était le même que celui de l'étude de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé) sur l'acide valproïque (Annexe 1) (12). La recherche a été élargie aux diagnostics associés et au code O08% (Complications consécutives à un avortement, une grossesse extra-utérine et molaire).

Note 1 : Le premier examen prénatal est suivi d'une déclaration de grossesse à la sécurité sociale. Elle mentionne la date présumée de début de grossesse et permet le déclenchement d'une prise en

charge à 100%. Ces déclarations sont enregistrées dans la table Maternité (IR_MAT_V) disponible depuis 2017. Les données remontent au 1^{er} janvier 2014 mais elles ne sont pas exhaustives. Il était donc à priori plus fiable d'identifier la grossesse par son issue dans le PMSI. Toutefois, cette table Maternité a également été observée et cela a permis de confronter les deux manières d'identifier les grossesses.

Note 2 : Les données du SNIIRAM, par leur mode d'identification des grossesses, ne permettent pas de détecter les fausses couches spontanées n'ayant entraîné ni hospitalisation ni acte, ni certaines interruptions volontaires de grossesse (IVG) médicamenteuses réalisées en ville. En revanche, ces grossesses peuvent potentiellement être déclarées à la pharmacovigilance par le neurologue s'il en est informé.

Période d'identification des grossesses

Les grossesses d'intérêt étaient celles débutées après le 1^{er} août 2014 (date de début de l'étude). A partir de cette date, les grossesses étaient susceptibles d'être exposées à l'Aubagio® au cours du premier trimestre de grossesse. Les grossesses débutées avant cette date avaient déjà atteint le deuxième trimestre et étaient probablement connues lors de la mise à disposition en officine de l'Aubagio®. La probabilité d'introduire l'Aubagio® était alors faible au regard de sa récente disponibilité et des recommandations, à priori bien observées par les médecins pour un nouveau médicament.

Les taux d'incidence de grossesses exposées aux différents traitements ont été calculés. Pour éviter de favoriser la détection de grossesses « à problème », dont l'issue serait survenue avant 9 mois, la date de conception présumée des grossesses étudiées était au plus tard le 31 mars 2016. Cela permettait à toutes les grossesses incluses d'avoir eu l'opportunité d'aller jusqu'à leur terme (9 mois à partir du 1^{er} avril => décembre). En revanche, bien que non inclus dans les calculs d'incidence, le nombre de grossesses débutées entre le 1^{er} avril et le 31 décembre 2016 a également été rapporté.

Datation de la grossesse

Le début de la grossesse a été daté en se basant sur la date de fin de grossesse et l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles, tel que renseignés dans le PMSI. Lorsque le terme de la grossesse n'était pas renseigné, les termes médians calculés en 2014 pour chaque issue de grossesse ont été imputés aux termes manquants en fonction de l'issue de la grossesse.

La date présumée de début de grossesse a été définie comme :

- 1) celle issue de la table de référence, la table Maternité (IR_MAT_V), si elle est disponible. Elle contient la date présumée de début de grossesse d'après la déclaration de grossesse faite au 1^{er} trimestre puis mise à jour après la naissance.
- 2) sinon, celle calculée/estimée (cf Annexe 1 « 5 Début de grossesse ») à partir de la date des actes d'issue (accouchement ou d'interruption de grossesse),
- 3) sinon, celle calculée/estimée (cf Annexe 1 « 5 Début de grossesse ») à partir des diagnostics d'issue.

Autres informations concernant les grossesses

Plusieurs éléments ont été pris en compte dans les analyses :

- En cas de grossesse multiple, il pouvait y avoir plusieurs issues pour une même grossesse (exemple d'une naissance avec un enfant né vivant et un enfant mort-né).
- Une prescription de médicament pour interruption médicamenteuse de grossesse, type mifepristone, ne permettait pas de dire que la grossesse avait été interrompue et que l'issue était un avortement. Il est possible que l'IMG ait échoué, l'issue a donc été recherchée sur les jours et mois suivants.
- Avant 22 SA (Semaines d'aménorrhée), des IVG ont pu être considérées à tort comme des IMG par oubli de codage du DAS (Diagnostic Associé Significatif) ; les IMG et les IVG sont donc présentées ensemble dans les tableaux de résultats.

Autres données d'intérêt

- *Pour déterminer le statut d'exposition à l'Aubagio® pendant la grossesse*

Procédure d'élimination accélérée

En cas de grossesse chez une femme prenant ou ayant pris de l'Aubagio® en tant que traitement de fond de SEP, le délai entre la dernière prise estimée d'Aubagio® et la conception a été calculé. S'il était inférieur à 8 mois par rapport à la date de conception ou qu'il y avait eu prise d'Aubagio® pendant la grossesse, une procédure d'élimination accélérée par cholestyramine ou charbon actif devait avoir été réalisée. Elle a été recherchée, mais seules les délivrances de cholestyramine ont pu être identifiées dans le SNIIRAM (le charbon actif n'étant pas remboursé). L'identification de cette procédure a permis de préciser l'exposition des grossesses à l'Aubagio®. La procédure d'élimination a été considérée comme réalisée et complète si la patiente avait eu une délivrance d'au moins 66 sachets de 4g de cholestyramine (2 sachets de 4g, 3 fois par jour, pendant 11 jours).

- *Pour décrire l'évolution des prescriptions d'Aubagio®*

Evolution des délivrances d'Aubagio® au cours du temps

Le nombre de première délivrance d'Aubagio® (initiation) et de dernière délivrance d'Aubagio® à chaque mois de l'étude a été évalué. Arbitrairement, il a été considéré qu'une patiente avait arrêté l'Aubagio® lorsqu'il n'y avait pas eu de prise d'Aubagio® pendant au moins 2 mois consécutifs (donc pas de délivrance au cours des 28 jours + 2 mois par rapport à la dernière délivrance).

Type de prescripteur

Le type de prescripteur d'Aubagio®, hospitalier (établissement) ou neurologue libéral, a été précisé afin de comparer les proportions de prescriptions hospitalières et libérales. D'éventuelles prescriptions d'Aubagio® par d'autres spécialistes, notamment pour les renouvellements, ont

également été recherchées.

Traitement de fond antérieur

Le dernier traitement de fond autre qu'Aubagio® délivré et son délai avant la première délivrance d'Aubagio® a également été précisé (sur la période du 01/01/2010 au 31/12/2016).

- *Pour évaluer les circonstances des grossesses exposées*

Désir de grossesse

Il a été identifié par les prescriptions d'inducteurs d'ovulation (ATC G03GA% : gonadotrophines ; ATC G03GB% : inducteurs d'ovulation synthétiques (clomifene-cyclofenil-epimestrol)) et par les actes de fécondation in-vitro en vue d'une procréation médicalement assistée (PMA), celle-ci étant souvent déclenchée plus rapidement chez les patientes atteintes de SEP pour minimiser la période sans traitement de fond (PMA initiée environ à 6 mois plutôt qu'à 1 an habituellement de tentatives de grossesse sans succès).

Le désir de grossesse a également été approximé par les prescriptions d'acide folique, dont une supplémentation est recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS). En effet, dans le cadre de la prévention des anomalies de fermeture du tube neural, il est recommandé à tous les médecins, à partir du moment où une patiente exprime un souhait de grossesse, de prescrire des folates lors de la consultation préconceptionnelle et de prolonger la prise jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée à la dose de 400 microgrammes par jour(13). Cependant, à dire d'expert, la prescription ne serait effective que pour environ 30% des femmes. Par ailleurs, il existe des compléments alimentaires qui contiennent la dose recommandée d'acide folique. Ces compléments n'étant pas prescrits ni remboursés, ils ne sont pas traçables dans le SNIIRAM. La liste des médicaments d'intérêts est présentée ci-dessous.

Liste des médicaments d'intérêt :

PHA_NOM	ATC	CIP13	Nbcp	StatutR
acide folique arw 5 mg cpr	B03BB01	3400941602849	20 cp	R
acide folique ccd 0,4 mg Cpr	B03BB01	3400935845856	30 cp	R
acide folique cdd 5 mg cpr	B03BB01	3400935766052	20 cp	R
speciafoldine 0,4 mg cpr	B03BB01	3400936155701	28 cp	R
speciafoldine 5 mg cpr	B03BB01	3400930408919	20 cp	R
tardyferon B9		3400932918195	30 cp	R
Spinafol 400 cpr 30		3400930011034	30 cp	
ACIDE FOLIQUE ARROW 5 MG 1 BOITE DE 20, COMPRIMES	B03BB01	3400941602900	20 cp	

Seuls les médicaments remboursés pourront être étudiés (statut R= R).

Présence ou non d'une contraception

Uniquement pour les femmes ayant eu une grossesse exposée selon les 3 groupes d'exposition

étudiés entre le 1^{er} aout 2014 et le 31 mars 2016, ont été recherchés les contraceptifs remboursés : certaines pilules (dans les 6 mois précédant la conception) et les dispositifs intra-utérins (DIU) (pose ou changement non suivi d'une ablation dans les 5 années précédant la conception). Seule le retrait chirurgical des DIU fait l'objet d'un code prestation spécifique, mais pas le retrait effectué par le médecin en consultation. Ces données de contraception ne sont pas exhaustives, une part importante de ces informations n'étant pas repérable dans le SNIIRAM (exemple des pilules non remboursées).

Note : Les modalités de prescription de contraception ne semblent pas différer entre les femmes ayant une SEP et les autres. L'ordonnance de contraception orale prescrite par le gynécologue est valable pour une durée de 1 an, et la délivrance réalisée par le pharmacien est pour une durée de 6 mois. Un anneau vaginal permet une contraception de 28 jours et la pose d'un DIU permet une contraception de 5 ans. La contraception d'urgence, pouvant indiquer une grossesse accidentelle, n'est pas systématiquement identifiable car elle ne nécessite pas impérativement de prescription médicale (possibilité de délivrance gratuite par le pharmacien) et n'est donc pas systématiquement remboursée.

- *Pour évaluer les conséquences de l'exposition des grossesses*

Les nouveau-nés

Pour étudier les informations relatives à la santé des nouveau-nés issus de grossesses exposées à l'Aubagio®, les séjours de naissance ont été chaînés aux séjours d'accouchement. Ainsi, pour ces grossesses exposées à Aubagio®, ont été précisés le sexe, l'âge gestationnel, la durée d'hospitalisation pour la naissance, les éventuels diagnostics posés, les actes effectués et s'il y a eu un passage aux soins intensifs ou en réanimation néonatale. Les actes effectués et diagnostics posés ont été cités après recueil des informations ; ils ne faisaient pas référence à une liste prédéfinie.

Les délivrances de médicaments sont identifiables dans la table prestation du SNIIRAM (ER_PRS_F). Les détails sont fournis dans la table ER_PHA_F.

Les poussées de SEP en période de grossesse

Les poussées sont prises en charge de la même façon pendant et hors grossesse, par une corticothérapie (methylprednisolone 1g/j pendant 3 à 5j selon sévérité de la poussée, soit en milieu hospitalier, soit à domicile).

Elles ont été identifiées grâce à l'algorithme suivant :

- hospitalisation liée à une SEP (code PMSI DP ou DR ou DAS = G35) pour une durée de 3 à 5 jours (durée de prise en charge d'une poussée) calculée à partir des dates d'entrée et de sortie du séjour
OU
- 1 journée d'hospitalisation liée à une SEP (code PMSI DP ou DR ou DAS = G35) et poursuite de la prise en charge en ambulatoire avec délivrance en officine de methylprednisolone1gr/jr (cp ou IV) pour 2 à 4 jours
OU

-délivrance en officine de methylprednisolone 1gr/jr (cp ou IV) pour 3 à 5 jours de suite.

L'algorithme permettant d'identifier les poussées est détaillé en Annexe 2.

Pour tous les cas de grossesses survenus dans les 3 groupes d'exposition étudiés, les poussées ont été observées pendant l'année précédant la grossesse, au cours de la grossesse, et au cours du 1^{er} trimestre du post-partum.

Mode d'accouchement

Le mode d'accouchement, par voie basse sans aide instrumentale, par voie basse avec aide instrumentale (spatule, forceps, ventouse) ou par césarienne, a été recueilli (pour les césariennes dans les actes d'accouchement des mères et pour les voies basses instrumentales dans les diagnostics renseignés lors des hospitalisations de naissance des nouveau-nés).

Type d'anesthésie

Le type d'anesthésie mis en place lors de l'accouchement (anesthésie générale ou anesthésie locorégionale ou aucune) a également été recueilli.

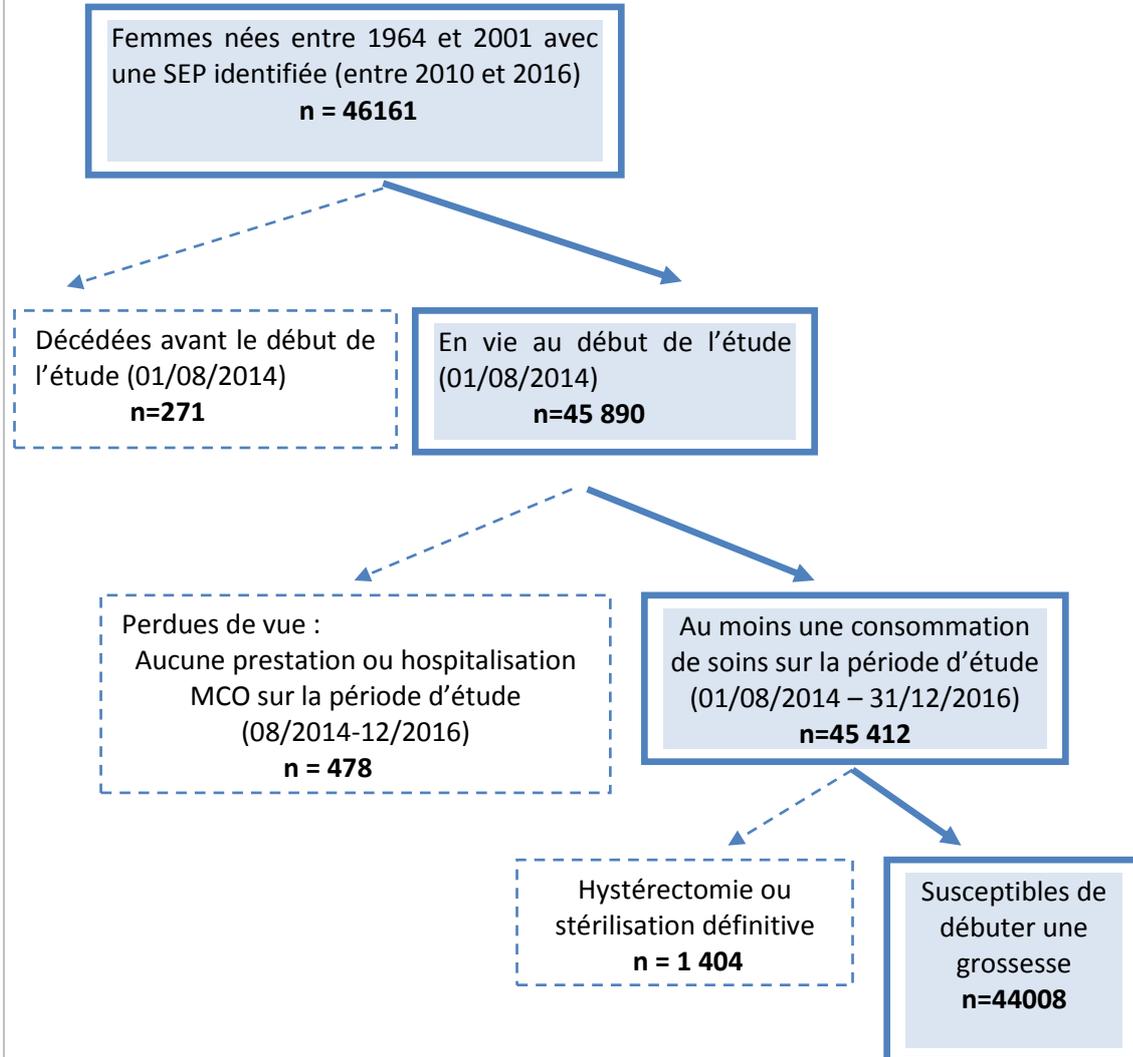
B.3 RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats présentés ci-après, à la date du 22 décembre 2017, concernent l'intégralité des objectifs de l'étude SPAM et à ce titre, reprennent une partie des résultats exposés dans le rapport intermédiaire de juillet 2017. Ils portent dans un premier temps sur une description de la population d'étude et son exposition à Aubagio®, puis plus précisément sur les grossesses survenues au cours de l'étude. Les issues des grossesses exposées à l'Aubagio®, les conditions dans lesquelles elles sont survenues et leurs conséquences sont ensuite détaillées. Pour chaque résultat, une comparaison sera effectuée entre le groupe de patientes exposées à l'Aubagio® et deux groupes contrôle (les patientes exposées aux interférons ou à l'acétate de glatiramère, et les patientes exposées à aucun traitement de fond).

I/ Population d'étude

Au total, 44 008 femmes répondant aux critères d'inclusion ont été incluses dans l'étude et suivies à partir du 1^{er} août 2014. La Figure 1 précise les effectifs ne répondant pas aux critères d'inclusion.

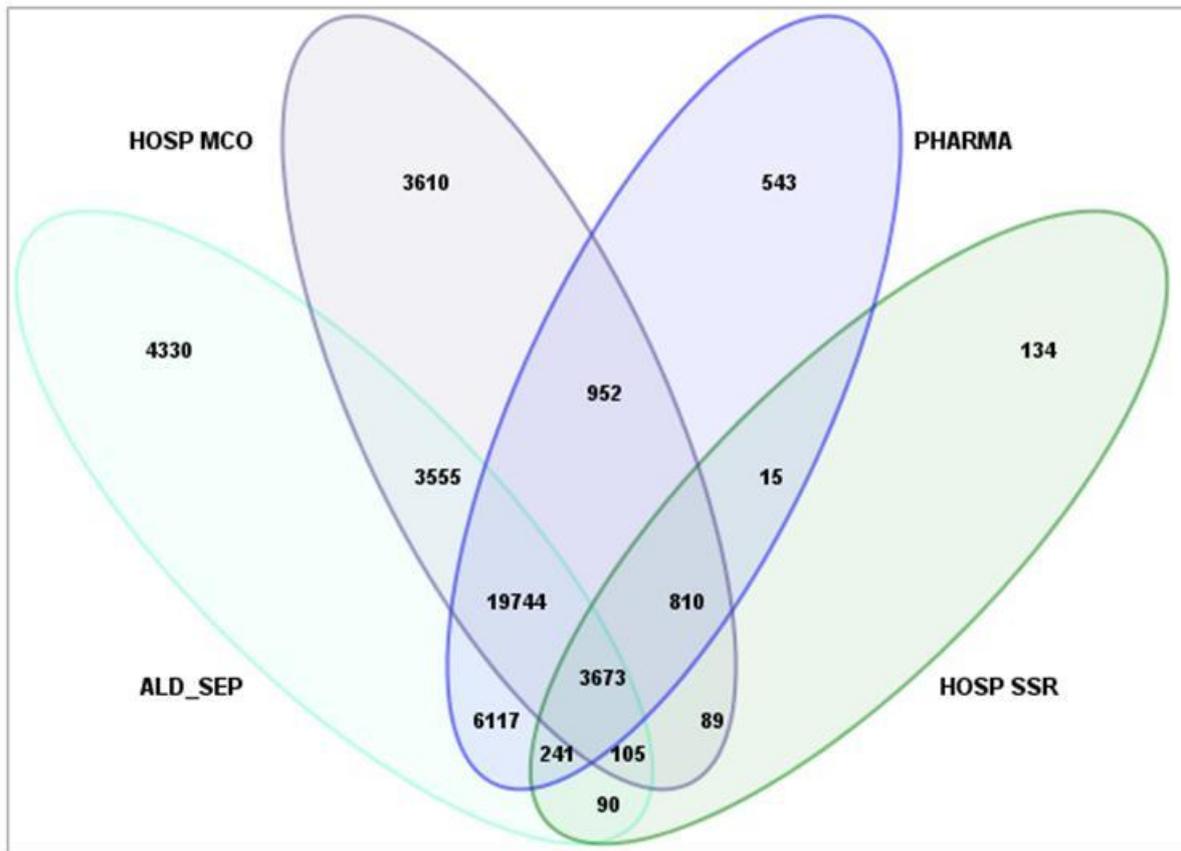
Figure 1 : Diagramme de flux de la population d'étude



Sur la période d'étude, les patientes ont été suivies en moyenne 742 (Ecart-Type : 261) jours, soit 24,5 mois.

La Figure 2 présente la répartition des 4 sources d'identification utilisées dans l'algorithme pour identifier les SEP (statut ALP SEP, délivrance de médicament « traceur », séjour hospitalier dans le PMSI MCO et dans le PMSI SSR) entre le 1^e janvier 2010 et le 31 décembre 2016.

Figure 2 : Sources d'identification des cas de SEP dans le SNIIRAM



Note : La partie « PHARMA » concerne les patientes ayant eu au moins une délivrance d'un médicament « traceur » de la SEP (spécifique de la SEP), y compris le natalizumab (Tysabri®).

Au final, les patientes ont été identifiées par 4 sources différentes pour 3 673 (8,3%) d'entre elles, par 3 sources différentes pour 20 900 (47,5%) d'entre elles, par 2 sources pour 10 818 (24,6%) d'entre elles et par une source unique pour 8 617 (19,6%) d'entre elles.

Le Tableau 1 donne les caractéristiques de la population d'étude.

Pour les 44008 femmes atteintes de SEP incluses dans l'étude, l'âge moyen était de 38,5 ans. La durée de l'ALD SEP à l'inclusion était en moyenne de 6 ans.

Un nombre important de femmes avait au moins une autre ALD (au total 5 135, soit 11,7%).

Sur les 566 patientes avec une ALD G37 (Autres affections démyélinisantes du système nerveux central), 154 avaient également une ALD SEP.

Tableau 1 : Description de la population des femmes atteintes de SEP incluses dans l'étude (n= 44 008)

Caractéristiques	Effectif (%)	Moyenne (ET)
Age à l'inclusion (années)		38,5 (8,2)
Age à l'inclusion en classes		
15-25 ans	3 281 (7,5%)	
26-34 ans	10 587 (24,1%)	
>35 ans	30 140 (68,5%)	
Durée de la SEP¹ à l'inclusion (en années)		6,1 (5,9)
Présence d'une ALD SEP	38 560(87,6%)	
Durée de l'ALD SEP à l'inclusion (en années)		6,6 (6,1)
Autres ALD présentes à l'inclusion (les 10 majoritaires)		
F32 - Épisodes dépressifs	612 (10,1%)	
G37 - Autres affections démyélinisantes du système nerveux central	566 (9,3%)	
E11 - Diabète sucré de type 2	321 (5,3%)	
C50 - Tumeur maligne du sein	274 (4,5%)	
E10 - Diabète sucré de type 1	241 (4,0%)	
G40 - Épilepsie	203 (3,3%)	
F60 - Troubles spécifiques de la personnalité	199 (3,3%)	
M45 - Spondylarthrite ankylosante	181 (3,0%)	
K50 - Maladie de Crohn	173 (2,9%)	
F31 - Trouble affectif bipolaire	149 (2,5%)	
Régime à l'inclusion		
Général	40 939 (93,0%)	
RSI	1 545 (3,5%)	
MSA	1 093 (2,5%)	
Autres	431 (1%)	
Traitement de fond au cours de l'étude²		Age 1^{ère} prescription¹ m (ET)
Aucun	15 649 (35,6%)	
Traitement unique :		
Térfunomide uniquement ³	2 227 (5,1%)	39,4 (8,0)
Interferon uniquement	5 592 (12,7%)	36,0 (7,6)
Acétate de glatiramère uniquement	2 568 (5,9%)	36,4 (7,5)
Fingolimod uniquement	3 257 (7,4%)	37,0 (7,9)
Diméthyl fumarate uniquement	3 544 (8,1%)	37,0 (8,3)
Natalizumab uniquement	2 121 (4,8%)	34,2 (8,1)
Azathioprine uniquement	387 (0,9%)	38,4 (7,4)
Mycophénolate uniquement	625 (1,4%)	40,2 (7,0)

<i>Plusieurs traitements⁴</i>	8 038 (18,3%)	35,0 (7,9)
<i>Dont Aubagio et un ou plusieurs autres traitements</i>	3401	
Traitement de fond sur la période 2010-2016¹		
<i>Aucun</i>	12 825 (29,1%)	
<i>Traitement unique :</i>		
<i>Térfiflunomide uniquement³</i>	1 588 (3,6%)	
<i>Interferon uniquement</i>	5 308 (12,1%)	
<i>Acétate de glatiramère uniquement</i>	2 201 (5,0%)	
<i>Fingolimod uniquement</i>	660 (1,5%)	
<i>Diméthyl fumarate uniquement</i>	1 836 (4,2%)	
<i>Natalizumab uniquement</i>	1 125 (2,6%)	
<i>Azathioprine uniquement</i>	299 (0,7%)	
<i>Mycophénolate uniquement</i>	442 (1,0%)	
<i>Plusieurs traitements⁴</i>	17 724 (40,2%)	

Note : ¹ sur les données disponibles (01/01/2010 à 31/12/2016), calculée à partir de la date la plus ancienne de repérage ; ² pendant la période d'étude (du 01/08/2014 au 31/12/2016) ; ³ Le térfiflunomide n'est disponible en officine que depuis 2014 ; ⁴ Il peut s'agir de plusieurs traitements, successifs ou concomitants.

Les traitements de fond étaient uniques et inchangés pour 30,6% des patientes sur la période de 2010 à 2016, et pour 46,2% des patientes sur la période d'étude (du 01/08/2014 au 31/12/2016). Sur la période d'étude, plus d'un tiers des femmes n'avaient reçu aucun traitement de fond de SEP. Pour les autres, les interférons étaient le traitement de fond le plus prescrit (12,7% des patientes ont eu uniquement ce traitement), suivis du diméthyl fumarate (8,1%). Les deux traitements compatibles avec une grossesse selon les recommandations, les interférons et l'acétate de glatiramère, étaient prescrits (sans association à d'autres traitements) pour 19% des patientes.

L'Aubagio® était le traitement de fond unique pour 2 227 femmes (5,1%). L'âge moyen à la première prescription (39,4 ans) était supérieur à l'âge moyen à la première prescription des interférons (36,0 ans) et de l'acétate de glatiramère (36,4 ans).

II / Exposition des femmes SEP à l'Aubagio®

Cette partie concerne toutes les femmes ayant eu au moins une délivrance d'Aubagio® sur la période d'étude (entre le 01/08/2014 et le 31/12/2016), soit 5 628 femmes (2 227 ayant eu uniquement de l'Aubagio® et 3 401 ayant eu plusieurs traitements dont au moins une délivrance d'Aubagio®).

Tableau 2 : Description des femmes exposées à l'Aubagio® (n=5 628)

	Effectif (%)	Moyenne (ET)
Date 1^{ère} délivrance¹		03/11/2014 - 28/12/2016 ²
Age 1^{ère} délivrance¹		39,9 (7,8)
Durée de l'ALD à la 1^{ère} délivrance (ans)		6,2 (5,9)
Nombre de boîtes délivrées^{1 et 3}		12,8 (8,6)
Nombre de prescriptions⁴	72 189	
Prescripteur		
<i>Hospitalier</i>	36 121 (50,0%)	
<i>Neurologue libéral</i>	29 517 (40,9%)	
<i>Inconnu</i>	3 706 (5,1%)	
<i>Autres⁵</i>	2 845 (4,0%)	
Prescripteur initial¹		
<i>Hospitalier</i>	2 978 (52,9%)	
<i>Neurologue libéral</i>	2 176 (38,7%)	
<i>Inconnu</i>	286 (5,1%)	
<i>Autres</i>	188 (3,3%)	
Bénéficiaire CMU-C	381 (6,8%)	
Dernier traitement de fond antérieur⁶		Délai depuis la fin du ttt (mois)⁷ m (ET)
<i>Aucun</i>	1 895 (33,7%)	NA
<i>Interferon</i>	1 835 (32,6%)	8,4 (14,2)
<i>Acétate de glatiramère</i>	966 (17,2%)	8,7 (14,3)
<i>Fingolimod</i>	153 (2,7%)	8,5 (10,0)
<i>Diméthyl fumarate</i>	633 (11,2%)	3,4 (3,7)
<i>Natalizumab</i>	57 (1,0%)	12,2 (16,5)
<i>Azathioprine</i>	50 (0,9%)	16,3 (17,3)
<i>Mycophénolate</i>	40 (0,7%)	14,7 (17,1)

Note : ¹au cours de la période d'étude du 01/08/14 au 31/12/16 ; ²date min-max ; ³boîte de 28 comprimés ; ⁴ nombre de prescriptions total pour l'ensemble des patientes au cours de la période d'étude du 01/08/14 au 31/12/16 ; ⁵Autres : majoritairement médecins généralistes (1 616), neuropsychiatres (215), gynécologue-obstétricien (212) ; ⁶ sur les données disponibles (du 01/01/2010 au 31/12/16) (Pour l'un des patients, 2 traitements de fond ont été délivrés de façon concomitante lors de la dernière délivrance de traitement de fond) ; ⁷délai entre la dernière délivrance d'un autre traitement de fond et la première délivrance d'Aubagio®

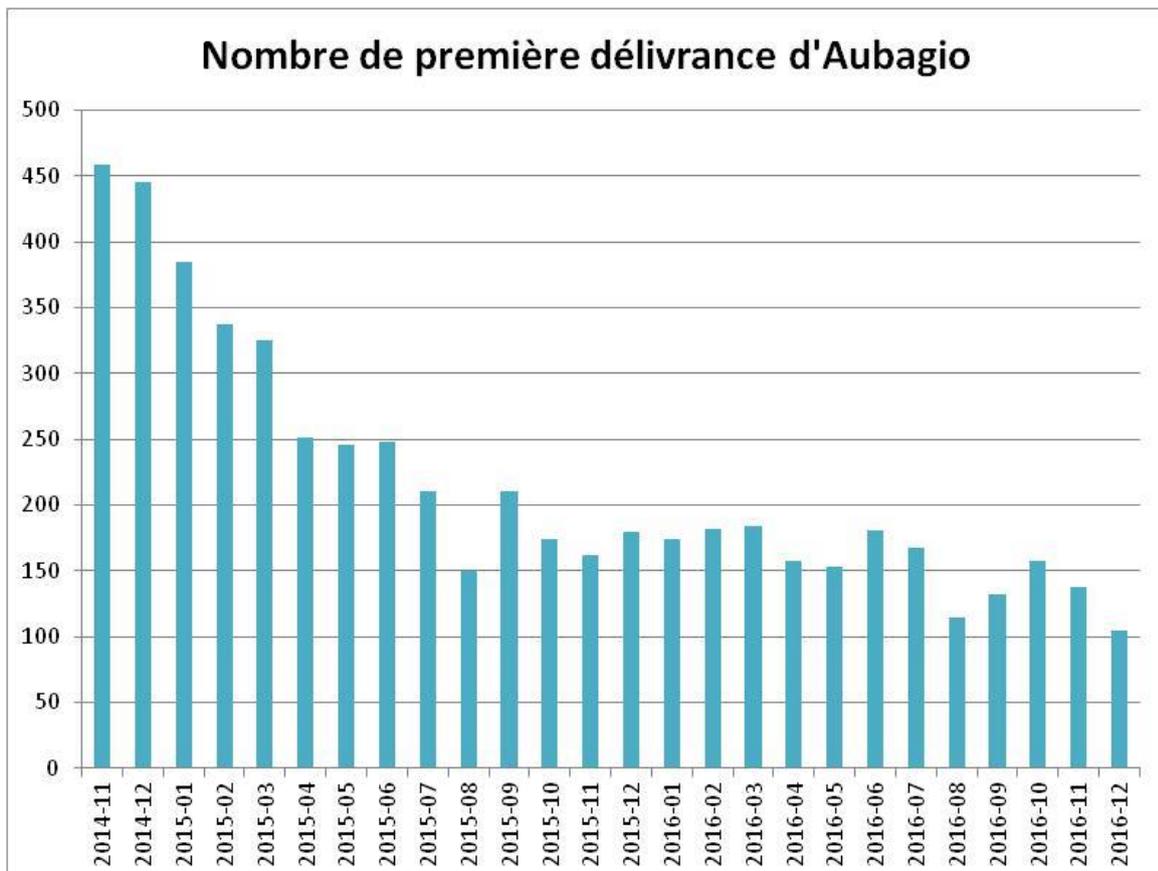
Parmi l'ensemble des femmes ayant reçu de l'Aubagio® au cours de l'étude, l'âge moyen lors de la première délivrance identifiée au cours de l'étude était de 39,9 ans. Le nombre moyen de boîtes délivrées par femme était de 12,3, ce qui correspond à une durée de traitement d'environ 12 mois.

Pour environ 34% des femmes, Aubagio® était le 1^{er} traitement de fond.

Concernant l'ensemble des prescriptions d'Aubagio® de la période d'étude, les prescripteurs étaient pour moitié hospitaliers (50,1%) dont le détail de la spécialité n'est pas précisé, et pour plus d'un tiers des neurologues libéraux (40,9%). Toutefois, malgré le RCP qui stipule que la prescription est « réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE », pour la prescription initiale comme pour le renouvellement, on observe 4% de prescripteurs de spécialités « autres ». Il s'agissait essentiellement de médecins généralistes (1 616), neuropsychiatres (215), gynécologue-obstétricien (212). Pour 5% des prescriptions, la spécialité du prescripteur n'était pas renseignée. L'observation uniquement des prescriptions initiales montre une proportion quasiment similaire de prescripteurs « autres » (3,3%), avec des médecins généralistes (1.4%), des neuropsychiatres (0.4%), des gynécologues-obstétriciens (0.2%) et d'autres médecins spécialistes.

La dynamique des initiations de traitement par Aubagio® est présentée dans la Figure 3.

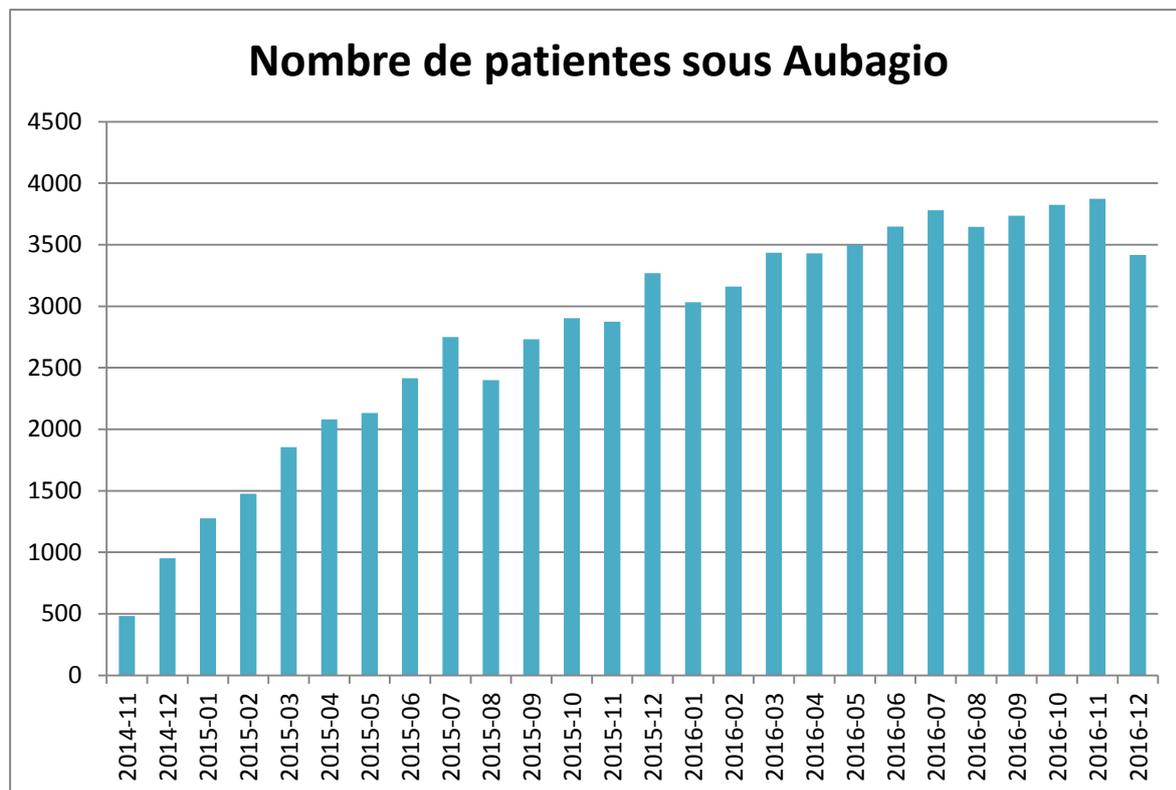
Figure 3 : Evolution du nombre de 1^{ère} délivrance d'Aubagio® au cours du temps



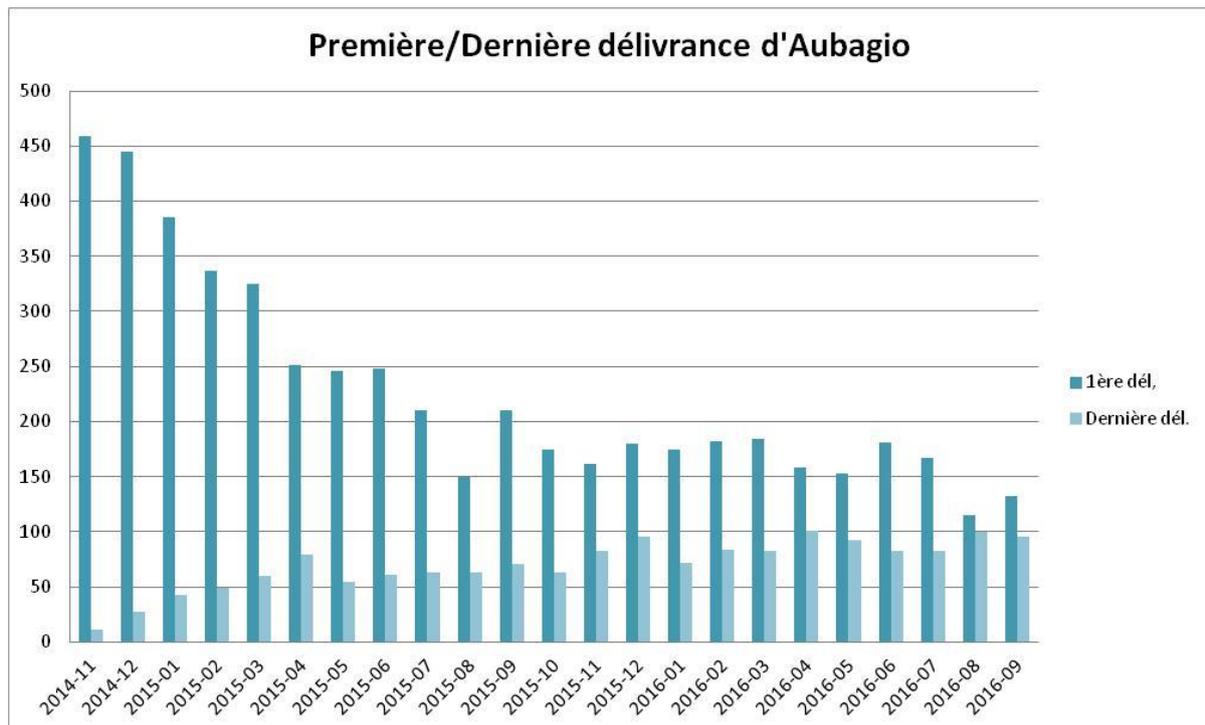
Les deux premiers mois suivant sa disponibilité, de nombreuses patientes ont reçu une première délivrance d'Aubagio®. Le nombre de premières délivrances a ensuite rapidement diminué au cours des 8 mois suivants, pour se stabiliser entre 100 et 200 par mois fin 2016.

La Figure 4 présente le nombre de femmes sous traitement Aubagio® chaque mois de la période d'étude, quel que soit le mois d'initiation de traitement.

Figure 4 : Evolution du nombre de patientes sous Aubagio® au cours du temps



Au cours du temps, le nombre de femmes sous Aubagio® a régulièrement augmenté (de 500 patientes fin 2014 à environ 3 500 patientes fin 2016), indiquant son utilisation de plus en plus fréquente suite à sa mise sur le marché, avec un maintien du traitement sur le long terme.

Figure 5 : Evolution du nombre de 1^{ère} et de dernière délivrance d'Aubagio® au cours du temps

Note : Un arrêt était défini arbitrairement comme 2 mois sans prise d'Aubagio®, soit 3 mois sans délivrance (28 jours de traitement de la dernière délivrance + 2 mois sans délivrance). La date d'arrêt de l'Aubagio® a été estimée à partir de la date de sa dernière délivrance. Ce graphique ne représente pas les 3 derniers mois de l'étude, ces données n'étant pas utilisables.

Sur la période de novembre 2014 à septembre 2016 on observe des arrêts de traitement pour un nombre médian de 72 patientes [Q1 : 60, Q3 : 83] par mois.

Sur l'année 2016, on constate que pour environ 150 nouvelles prescriptions par mois, il y a environ 80 arrêts d'Aubagio®.

III / Grossesses survenues au cours de l'étude.

Au total, les issues de grossesses ont permis d'identifier 2 639 grossesses entre le 1^{er} août 2014 et le 31 mars 2016. Les issues en question étaient 1 980(75,0%) naissances vivantes, 12 (0,5%) enfants mort-nés, 438 (16,6%) IVG ou IMG, 127(4,8%) FCS, 36 (1,4%) GEU, 46 (1,4%) autres (mole hydatiforme et autres produits anormaux de la conception).

Sur l'ensemble des 1 980 grossesses ayant abouti à une naissance vivante, dans 64 cas (3,2%) il n'a pas été possible de chainer la grossesse au séjour du nouveau-né.

La datation du début de grossesse a été obtenue pour 975 (32%) d'entre elles par la table de référence (table Maternité IR_MAT_V). Pour les autres, elle a été calculée à partir de l'âge

gestationnel estimé et de la date d'acte ou de diagnostic d'issue de grossesse.

L'incidence annuelle des grossesses pour 100 femmes atteintes de SEP, calculée à partir de l'ensemble de la population d'étude était de 4,4. Ce chiffre relativement faible est certainement à mettre en premier lieu en rapport avec l'âge de la population d'étude (38 ans).

Le tableau suivant présente l'incidence annuelle de grossesse par tranche d'âge au sein de la population d'étude.

Tableau 3 : Incidence annuelle des grossesses des femmes SEP selon l'âge

Groupe d'âge	Nb Grossesses	Nb Patientes-Années (PA)	Incidence pour 100 PA
< 25 ans	190	2505	7,6
25-35 ans	1827	15 927	11,5
>35 ans	622	41 493	1,5
Total	2 639	59 925	4,4

L'incidence des grossesses était plus forte dans la tranche d'âge des 25-35 ans (10 fois plus qu'après 35 ans).

Le tableau 4 représente les traitements de fond auxquels a été éventuellement exposée chaque grossesse de l'étude au moment de la conception.

Tableau 4 : Traitements de fond de la SEP auxquels étaient exposées les patientes lors de la conception.

	Effectif (%)	Age mère Med (q1-q3)
Aubagio®	42 (1,6%)	32 [27-35]
IFN	370 (14%)	32 [29-35]
AG	185 (7,0%)	32 [29-35]
Fin	80 (3%)	31 [27-35]
DF	43 (1,6%)	32 [28-39]
Nat	147 (5,6%)	31 [27-33]

Aza	9 (0,3%)	32 [30-36]
Myc	0	
Pas de ttt	1773 (67,2%)	32 [29-36]

Note : IFN = Interferons ; AG = Acétate de glatiramère ; Fin = Fingolimod ; DF = Dimethyl Fumarate ; Nat = Natalizumab ; Aza= Azathioprine ; Myc = Mycophénolate mofétil.

Les patientes exposées à plusieurs traitements de fond lors de la conception ont été comptées dans les effectifs de chacun de ces traitements, elles sont donc représentées plusieurs fois (cela concernait 10 grossesses : 2 avec Aubagio®+ Fingolimod, 1 avec Aubagio®+Interferons, 1 avec Interferons+ Acétate de glatiramère, 2 avec Interferons+Fingolimod, 1 avec Interferons+Natalizimab, 2 avec Acétate de glatiramère +Fingolimod et 1 avec Acétate de glatiramère +Azathioprine).

Lors de la conception, la majorité des grossesses survenues au cours de l'étude n'étaient exposées à aucun traitement de fond (67,2%). Les autres grossesses étaient exposées pour la plupart aux interférons ou à l'acétate de glatiramère, les traitements de fond compatibles avec une grossesse selon les recommandations. Au total, 42 grossesses ont donc été identifiées avec une exposition à d'Aubagio® au moment de la conception présumée.

Le tableau 5 représente les traitements de fond auxquels ont été éventuellement exposées les grossesses de l'étude, quelle que soit la période de la grossesse.

Tableau 5 : Traitements de fond de la SEP auxquels étaient exposées les patientes au cours de la grossesse.

	Effectif (%)	Age mère Med (q1-q3)
Aubagio®	47 (1,8%)	32 [27-35]
IFN	460 (17,4%)	31 [28-35]
AG	259(9,8%)	32 [29-35]
Fin	85(3,2%)	31 [27.5-35]
DF	104(3,9%)	31 [27-36]
Nat	182(6,9%)	31 [28-34]
Aza	16(0,6%)	32 [30-35]
Myc	0	

Pas de ttt	1538(58,3%)	32 [29-36]
<p>Note : Les patientes dont la grossesse a été exposée à plusieurs traitements de fonds sont comptées dans les effectifs de chacun de ces traitements, elles sont donc représentées plusieurs fois (cela concernait 50 grossesses, 48 avec 2 expositions et 2 avec 3 expositions au cours de la grossesse).</p>		
<p>Au total, parmi les 2639 grossesses identifiées au cours de la période d'étude, 1 538 (58,3%) grossesses n'ont été exposées à aucun traitement de fond, en accord avec les recommandations. L'exposition uniquement à des traitements non contre-indiqués pendant la grossesse (interferons ou acétate de glatiramère) concernait 673 (25,5%) grossesses, soit 61% des grossesses exposées. <u>L'exposition à des traitements de fond contre-indiqués lors de la grossesse a donc concerné 428 grossesses, soit 16,2% des grossesses survenues au cours de l'étude.</u></p>		
<p>Sur les 1101 grossesses exposées de l'étude, 866 (79%) étaient exposées à un traitement de fond dès le début de la grossesse (dès la conception). Pour les 235 autres, un traitement de fond a été introduit en cours de grossesse (dont 83 interférons et 55 acétate de glatiramère).</p>		
<p>Au total, 47 grossesses ont donc été identifiées avec une exposition à d'Aubagio® à un moment ou à un autre.</p>		
<p><u>IV/ Dénombrement des grossesses exposées à l'Aubagio®</u></p>		
<p>Les grossesses identifiées au cours de l'étude ont été classées selon leur statut vis-à-vis d'une éventuelle exposition à Aubagio®. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 6.</p>		

Tableau 6 : Description de l'exposition à l'Aubagio® parmi l'ensemble des grossesses identifiées au cours de l'étude (n= 2639)

Exposition	Effectif	Délai entre la date de conception présumée et la date de dernière exposition (jours) med [Q1-Q3]
<i>Non exposée à l'Aubagio®</i>		
Aucun traitement Aubagio® délivré avant ou pendant la grossesse	2 592	NA
Traitement Aubagio® délivré avant la grossesse avec wash out suffisant, pas de délivrance pendant la grossesse	1	-33
Traitement Aubagio® délivré avant la grossesse avec procédure d'élimination dans les temps, pas de délivrance pendant la grossesse	4	-35 [-90 - -22]
<i>Exposée à l'Aubagio®</i>		
Date de dernière délivrance <9 mois avant date de conception, procédure d'élimination non réalisée ou incomplète, pas de délivrance pendant la grossesse	23 ¹	41 [26 - 183]
Date de dernière délivrance < 9 mois avant date de conception, procédure d'élimination tardive	1	47
Date de dernière délivrance pendant la grossesse, procédure d'élimination non réalisée ou incomplète	20 ²	66[41- 239]
Date de dernière délivrance pendant la grossesse, avec procédure d'élimination pendant la grossesse	3	28 [24 - 37]

Notes : La dernière prise théorique d'Aubagio® a été calculée à partir de la date de dernière délivrance d'Aubagio® avant (ou pendant) la grossesse (dans 100% des cas, il s'agissait de la délivrance d'une seule boîte correspondant à 28 jours de traitement) ; Une femme ayant eu plusieurs grossesses au cours de l'étude est représentée plusieurs fois dans le tableau, avec des expositions différentes possibles selon ses grossesses ; ¹dont 20 procédures d'élimination non réalisées et 3 incomplètes; ²dont 17 procédures d'élimination non réalisées et 3 incomplètes.

Sur les 2 639 grossesses observées au cours de l'étude, **52 sont survenues chez des patientes ayant ou ayant eu pour traitement de fond de l'Aubagio®.**

Pour une femme, le délai entre la fin de la prise d'Aubagio® et le début de grossesse était suffisant (>8 mois) pour que la femme ne soit pas considérée comme exposée.

Pour 4 femmes, la procédure d'élimination accélérée a permis d'éviter une exposition pendant la grossesse.

Les 47 autres ont été exposées à l'Aubagio®, soit en raison d'un arrêt trop tardif du traitement (dernière délivrance < 9 mois ; 28 jours de traitement à partir de la dernière boîte délivrée + 8 mois d'exposition après la dernière prise), sans réalisation de procédure d'élimination ou avec une procédure d'élimination incomplète, soit par délivrance pendant la grossesse, soit par procédure d'élimination trop tardive. Ces 47 grossesses sont survenues chez des femmes dont l'âge médian était de 32 [27 - 35] ans. La durée médiane d'exposition à l'Aubagio® pendant ces grossesses était de 45 [30 – 220] jours.

Pour 32 (69%) grossesses, l'exposition a concerné le 1^{er} trimestre dont 12 grossesses avec moins d'un mois d'exposition et 16 avec moins de deux mois d'exposition. Pour 13 grossesses (27%), l'exposition s'est prolongée jusqu'au 3^{ème} trimestre (7 grossesses plus de 7 mois et 6 plus de 8 mois).

Les prescripteurs dont les prescriptions ont à priori entraîné une grossesse exposée à l'Aubagio® étaient tous des individus différents, répartis sur des zones géographiques différentes.

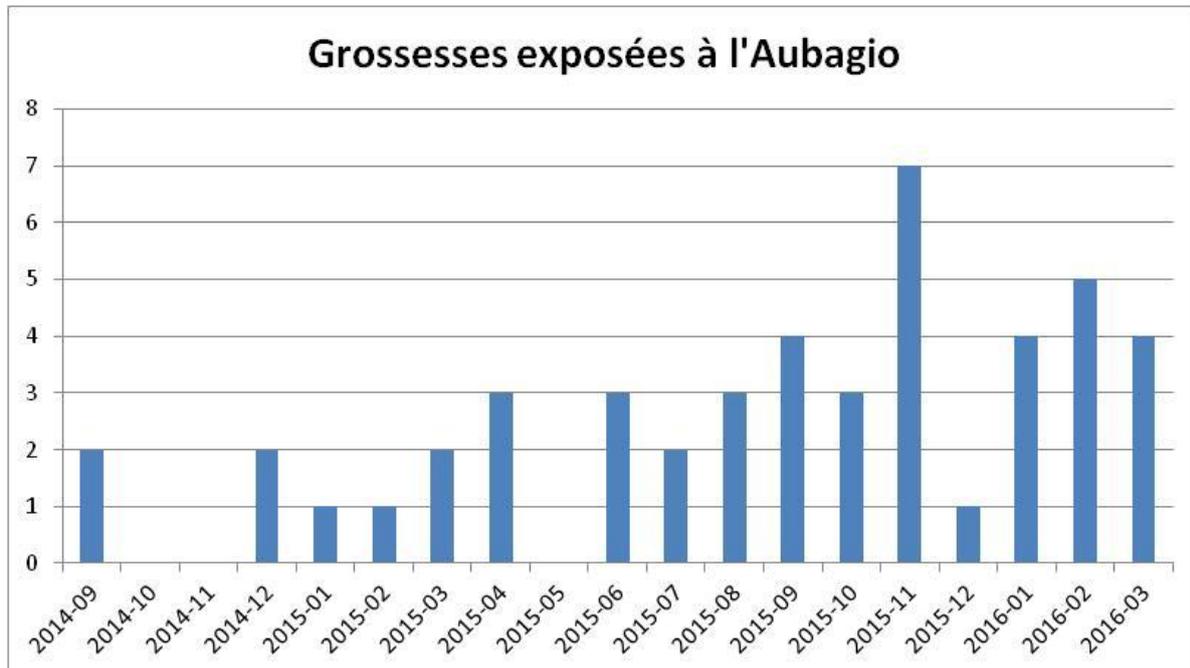
Les prescriptions hospitalières ont été émises par 23 établissements différents. Les autres prescriptions concernaient des patientes résidant dans 17 départements différents.

Il s'agissait essentiellement de prescriptions hospitalières ou faites par des neurologues libéraux (78%, soit 37/47). Pour les 22% restant, il s'agissait de 5% de médecins généralistes, les autres étant inconnus.

Note : D'autres grossesses exposées à l'Aubagio® survenues à partir du 1^{er} avril 2016 ont été identifiées. Elles ne sont pas décrites dans ce rapport car elles n'avaient pas la possibilité d'être menées à terme avant la fin de l'étude ; cela risquait donc de surestimer des grossesses interrompues (IVG/IMG) ou avec naissance prématurée. En effet, les grossesses étant repérées par leurs issues, ces grossesses ont débuté après avril 2016 et ont également eu une issue avant fin décembre 2016, donc elles ont très probablement duré moins de 9 mois. Cela concernait 19 grossesses. Il se peut également que des grossesses supplémentaires aient débuté entre avril et décembre 2016 mais qu'elles n'aient pas pu être identifiées car elles n'ont pas atteint leur issue avant le 31 décembre 2016.

Au total, on a donc **au moins 47+19=66 grossesses exposées à l'Aubagio® en 29 mois d'étude** (entre le 1^{er} août 2014 et le 31 décembre 2016).

Le graphique suivant montre le nombre mensuel d'initiations de grossesses exposées à l'Aubagio® (lors de la conception ou ultérieurement) pendant la période d'étude.

Figure 6 : Evolution du nombre de grossesses exposées à l'Aubagio® au cours du temps

Note : Sur cette figure sont représentés les mois de début des grossesses, et non le mois où les grossesses ont été exposées. Les grossesses ont été observées à partir d'août 2014. Cela explique la représentation de grossesses exposées à l'Aubagio® en septembre 2014 alors qu'il n'a été disponible qu'à partir de novembre 2014.

On observe sur ce graphique une tendance à l'augmentation du nombre et de la fréquence des grossesses exposées à l'Aubagio® au cours du temps.

Concernant les 19 grossesses débutées entre le 1^{er} avril 2016 et le 31 décembre 2016, le constat était le même ; on retrouvait entre 1 et 4 nouvelles grossesses exposées chaque mois (aucun mois avec 0 cas).

Le tableau 7 ci-dessous présente les taux d'incidence des grossesses dans les 3 groupes de traitement observés de l'étude. A la conception, l'âge moyen des femmes dont les grossesses ont été exposées à l'Aubagio® était de 31,4 (ET : 5,5) ans. Pour celles dont les grossesses ont été exposées aux interférons ou à l'acétate de glatiramère, il était de 31,7 (ET : 4,6) ans et pour celles dont les grossesses étaient exposées à aucun traitement de fond il était de 32,4 (ET : 5,2) ans. La différence d'âge n'était pas statistiquement significative selon les groupes ($p > 0.2$).

Tableau 7 : Incidence annuelle des grossesses (pour 100 personnes-années) exposées selon le groupe d'exposition

Grossesses exposées ¹ à :	Nb G ²	Nb PA ³	Incidence pour 100 PA
Aubagio®	47	3 264	1,4
IFN ou AG	673	11 964	5,6
Sans traitement ⁴	1538	32663	4,7

Note : ¹traitement en cours ou non totalement éliminé (concentration sanguines à priori non négligeables) ; ²Nb G : nombre de grossesses ; ³Nb PA : nombre de personnes-années ; ⁴Aucune exposition à un traitement de fond pendant la grossesse

L'incidence des grossesses chez les femmes sous Aubagio® était 4 fois plus faible que celle sous interférons ou acétate de glatiramère, et 3 fois plus faible que celles non exposées à un traitement de fond.

Tableau 8 : Incidence annuelle des grossesses exposées (pour 100 personnes-années) selon le groupe d'exposition et l'âge.

Grossesses exposées ¹ à :	Incidence pour 100 PA		
	< 25 ans	25-35 ans	> 35 ans
Aubagio® (47)	4,0	4,2	0,4
IFN ou AG (673)	8,5	16,1	1,5
Non exposées ² (1538)	7,7	12,3	1,8

Note : ¹traitement en cours ou non totalement éliminé (concentration sanguines non négligeables) ; ²Aucune exposition à un traitement de fond pendant la grossesse

La plupart des grossesses exposées à l'Aubagio® sont survenues avant 35 ans. En revanche, on ne retrouvait pas le pic de grossesses exposées dans la tranche d'âge 25-35 ans comme dans les deux autres groupes. Le fait d'observer des taux d'incidence aussi proches dans les deux premières classes d'âge peut témoigner de la survenue de grossesses accidentelles. Les taux faibles observés dans les 3 groupes de traitement chez les plus de 35 ans montrent probablement le moindre désir de grossesse ainsi que la baisse de la fertilité à un âge avancé.

V / Circonstances des expositions de grossesses à Aubagio®

Cette partie porte sur les circonstances dans lesquelles les grossesses ont été exposées (grossesse accidentelle ou désirée, connaissance de la grossesse lors de l'exposition). Le tableau 9 présente les éléments disponibles dans le SNIIRAM pour estimer ces circonstances.

Tableau 9 : Tableau descriptif des éléments indicateurs d'un souhait ou non de grossesse selon les 3 groupes d'exposition étudiés

	Exposition à Aubagio® (n=47) Effectif(%)	Exposition à IFN ou AG (n=673) Effectif (%)	Non exposée à un traitement de fond (n=1538) Effectif (%)
Désir de grossesse			
Délivrance d'acide folique (dans le mois précédant la conception et pendant le premier mois de grossesse) ¹	0	86 (12,7%)	130 (8,5%)
Inducteurs d'ovulation (dans les 6 mois précédant la conception)	0	135 (19,7%)	320 (20,8%)
Grossesse « non souhaitée »			
Contraception d'urgence (dans les 6 mois précédant la conception)	0	1 (0,1%)	6 (0,4%)
Contraception orale délivrée (dans le mois précédant la conception)	3 (6,3%)	4 (0,9%)	23 (1,5%)
Grossesse connue ou suspectée pendant l'exposition			
Echographies ²	33 (68,8%)	225 (33,9%)	1324 (86,1%)
Dosage beta-HCG ²	21 (43,8%)	382 (56,6%)	1021 (66,4%)

Note : ¹Selon les recommandations de la HAS, il est recommandé une supplémentation en acide folique quotidienne pendant 1 mois avant la conception et pendant les 3 premiers mois de grossesse. Dans cette étude les critères choisis étaient la délivrance d'au moins 1 boîte d'acide folique dans le mois précédant la conception et d'1 boîte au cours du premier mois de grossesse, afin de limiter la

confusion avec un diagnostic différentiel et de ne pas éliminer par erreur les grossesses n'ayant pu atteindre 3 mois (FCS, IMG) ; ² pendant la période d'exposition à Aubagio® de la grossesse.

Les indicateurs utilisés pour estimer le désir de grossesse montrent qu'aucune des grossesses exposées à l'Aubagio® n'a été médicalement anticipée (en tous cas, les recommandations concernant l'acide folique n'ont pas été respectées) et il n'y a pas eu d'acte de PMA. En revanche, on retrouve l'un de ces éléments pour environ 30% des femmes dans les deux autres groupes, ce qui prouve que ces éléments sont traçables dans les données à disposition. Ces données sont rassurantes dans le groupe Aubagio®.

Selon les données disponibles, 23% des patientes (11 femmes) dont la grossesse a été exposée à l'Aubagio® étaient sous contraception dans les mois précédant la grossesse. Parmi celles porteuses de dispositifs intra-utérins (8 patientes, soit 17%), il s'agissait pour l'intégralité des cas de stérilets au cuivre. Mais nous pensons que ce chiffre n'est pas valide et sur-estime le nombre de femmes sous DIU. On peut penser que les DIU ont été retirés et non remplacés mais cette information n'est pas traçable dans le SNIIRAM.

Dans le groupe exposé à Aubagio®, pour 21 grossesses il a été réalisé au moins 1 dosage de beta-HCG pendant la période d'exposition de la grossesse. Pour 3 de ces grossesses, un dosage avait également été réalisé dans le mois précédent la grossesse (dont une avec 2 dosages dans le mois précédent). Cela peut faire supposer un désir de grossesse ou une contraception défailante.

VI / Issues des grossesses exposées à l'Aubagio®

Le tableau 10 synthétise les issues des 47 grossesses exposées à l'Aubagio® identifiées au cours de l'étude.

Tableau 10 : Tableau descriptif des 47 issues de grossesses exposées à l'Aubagio®

Issue (N=47)	Effectif	Age des patientes en années med [q1- q3]	Age gestationnel en SA¹ med [q1- q3]	Durée d'exposition à l'Aubagio® en jours med [q1- q3]
IVG ou IMG	22	32 [26 - 35]	7,4 [6,6 – 8.4]	38 [28 - 45]
Naissance avec un enfant mort-né	0	NA	NA	NA
Naissance avec 1 ou plusieurs enfant(s) né(s) vivant(s)	23	32 [28 - 37]	39,4 [38,4 – 40,4]	220 [43 - 241]

FCS ²	2	30,5 [28 – 33]	9,6 [8,3 – 10,9]	53 [44 - 62]
GEU ³	0	NA	NA	NA

Note : Une femme a eu deux grossesses au cours de l'étude, elle est donc représentée deux fois (deux issues). Il n'y a pas eu de grossesse multiple conduisant à des issues différentes (par exemple une naissance avec un enfant né vivant et un enfant mort-né) ; ¹SA : Semaines d'aménorrhées ; ²FCS = Fausse couche spontanée ; ³GEU = Grossesse extra-utérine.

Les 47 grossesses ont donc conduit à 22 interruptions de grossesse (21 interruptions volontaires et 1 interruption médicale), 23 naissances vivantes et 2 fausses couches spontanées.

Pour l'unique cas d'interruption médicale de grossesse, il a été effectué dès le 1^{er} trimestre et il n'a pas été retrouvé de diagnostic de malformation chez le fœtus.

Des âges tout à fait comparables à ceux d'Aubagio® ont été observés dans les autres groupes de traitement, sauf pour les FCS où les âges étaient plus élevés dans les groupes IFN/AG ou pas de traitement.

Le tableau 11 résume les issues de grossesses exposées selon les 3 groupes étudiés (Aubagio®, interférons ou acétate de glatiramère, et sans traitement de fond).

Tableau 11 : Tableau descriptif des issues de grossesse selon les 3 groupes d'études

Issue	Aubagio® (N=47)	IFN ou AG (N=673)	Pas de ttt (N=1538)
Interruption de G	22 (46,8%)	69 (10,3%)	236 (15,3%)
dont IVG	21 (95%)	62 (90%)	215 (91%)
IMG	1 (5%)	7 (10%)	21 (9%)
Naissance avec un enfant mort-né	0	0	10 (0,6%)
Naissance avec 1 ou plusieurs enfant(s) né(s) vivant(s)	23 (47,9%)	556 (82,6%)	1158 (75,3%)
FCS	2 (4,2%)	31 (4,6%)	79 (5,1%)
GEU	0	12 (1,8%)	19 (1,2%)
Autres	0	5 (0,7%)	36 (2,3%)

Notes : Aubagio® =Tériflunomide ; IFN = Interferon ; AG =Acétate de glatiramère ;

Parmi ces grossesses, 11 cas de grossesses multiples ont été retrouvés dans le groupe IFN ou AG, 26 cas dans le groupe sans traitement et aucune dans le groupe Aubagio®.

Dans le groupe Aubagio®, la proportion d'IVG ou IMG était nettement supérieure aux deux groupes contrôles (47% vs 10 et 15%). On peut penser que ces interruptions de grossesse sont, au moins en partie, la conséquence d'une exposition tératogène. Pour des grossesses accidentelles ou des défauts de contraception, on devrait observer des taux relativement semblables dans les 3 groupes de traitement, soit autour de 10 à 15%. Il n'y a eu aucune naissance avec un enfant mort-né, ni de GEU. Le taux de FCS était semblable aux groupes contrôles.

Aucune PEA n'a été observée dans le groupe IVG/IMG.

VII/ Conséquences de l'exposition à l'Aubagio® pendant la grossesse

Au total, dans les 3 groupes d'exposition étudiés, 1737 (23+556+1158) grossesses ont été menées à terme. Pour 57 (3%) d'entre elles, il n'a pas été possible de les chainer avec le RUM des nouveau-nés (21 dans le groupe interférons ou acétate de glatiramère et 36 dans le groupe non exposé). Toutefois, les informations ont pu être collectées pour 1718 (23+546+1149) nouveau-nés, en raison de grossesses multiples.

Le tableau 12 décrit les caractéristiques des nouveau-nés issus de grossesses exposées à l'Aubagio® et des 2 groupes contrôles : sexe, âge gestationnel, prématurité, éventuelles complications à la naissance.

Tableau 12 : Tableau descriptif de la population de nouveau-nés issus de grossesses exposées à l'Aubagio® et aux groupes contrôles

Caractéristiques	NN de G exposée à Aubagio® (n=23)	NN de G exposée à IFN ou AG (n=546)	NN de G non exposée (n=1149)
Sexe n(%)			
<i>Filles</i>	12 (52,2%)	270 (49,5%)	548 (47,7%)
<i>Garçons</i>	11 (47,8%)	276 (50,5%)	601 (52,3%)
Age gestationnel (SA) m(Et)	39,1 (1,1)	38,9 (2,0%)	38,8 (2,1%)
Prématurité (AG <37SA)			
<i>Moyenne (32-36 SA)</i>	0	43 (7,8%)	80 (7%)
<i>Grande (28-32 SA)</i>	0	1 (0,2%)	5 (0,4%)
<i>Très grande (<28 SA)</i>	0	4 (0,7%)	9 (0,8%)
Durée d'hospitalisation à la naissance (jours) m(Et)	4,8 (2,5)	5,1 (7,4)	4,8 (6,2)

Passage en soins intensifs ou réanimation néonatale n(%)	0	19 (3,5%)	48 (4,2%)
Poids de naissance (g) m(Et)*	3125 (477)	3178(539)	3206(577)
Poids (g) n(%)			
>3 000	13 (56,5%)	366(67%)	794(69,1%)
2 500 - 3 000	7 (30,4%)	131(24%)	260(22,6%)
< 2 500	3 (13,1%)	49(9%)	95(8,3%)

Note : *issu du PMSI

Il n'a été rapporté aucun cas de prématurité dans le groupe Aubagio®, contrairement aux deux groupes contrôles où la prématurité concernait 9,5% des naissances dans le groupe non exposé et 8,2% dans le groupe exposé à l'interferon ou à l'acétate de glatiramère. Les nourrissons issus de grossesses exposées à l'Aubagio® n'ont pas nécessité de passage en réanimation ou soins intensifs. L'âge gestationnel, la durée d'hospitalisation à la naissance et le poids de naissance moyen ne différaient pas selon les 3 groupes étudiés. La proportion de nourrissons avec un faible poids de naissance (<2 500g) était plus importante dans le groupe Aubagio® (13% vs environ 9% dans les autres groupes), mais sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p>0.4$).

Les diagnostics posés et les actes effectués à la naissance étaient très divers et non spécifiques. Ils sont détaillés en Annexe 3 et 4.

Le tableau suivant décrit les modalités d'accouchement selon les 3 groupes d'exposition étudiés.

Tableau 13 : Tableau descriptif des modalités d'accouchement des grossesses exposées à l'Aubagio® et aux groupes contrôles

Accouchements de grossesses exposées à	Aubagio® (n=23)	IFN ou AG (n=556)	non exposés (n=1158)
<i>Mode d'accouchement</i>			
<i>Voie basse simple</i>	13 (56,5%)	381 (68,5%)	801 (69,2%)
<i>Spatule /Ventouse/Forceps</i>	5 (21,7%)	75 (13,5%)	107 (9,2%)
<i>Césarienne</i>	5 (21,7 %)	100 (18%)	250 (21,6%)
<i>Type d'anesthésie</i>			
<i>Non précisée</i>	4 (17,4%)	86 (15,5%)	238 (20,5%)
<i>Anesthésie locorégionale spécifiée</i>	14 (60,9%)	361 (64,9%)	647 (55,9%)
<i>Anesthésie générale ou locorégionale</i>	5 (21,7%)	109 (19,6%)	273 (23,6%)

On observe un taux d'accouchement par voie basse simple plus faible dans le groupe exposé à l'Aubagio® que dans les deux groupes contrôles (56,5% vs 68,5% et 69,2%). Il s'agit essentiellement d'une augmentation du taux d'accouchement par voie basse avec aide instrumentale (21,7% vs 13,5% et 9,2% dans les groupes contrôles).

Quel que soit le groupe, presque la totalité des accouchements par césarienne ont été réalisés sous anesthésie générale (les quelques manquants correspondent sans doute à des défauts ou erreurs de codage). Pour les accouchements par voie basse, environ 80% étaient sous anesthésie locorégionale. Ces résultats sont présentés dans le tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14 : Type d'anesthésie en fonction de la voie d'accouchement pour chacun des groupes étudiés

Type d'anesthésie	Aubagio® (n=23)		IFN ou AG (n=556)		Non exposées (n=1158)	
	VB	Césa.	VB	Césa.	VB	Césa.
<i>Non précisée</i>	4 (22%)	-	85 (19%)	1 (1%)	235 (26%)	2 (0.6%)
<i>Anesthésie locorégionale spécifiée</i>	14 (78%)	-	361 (79%)	-	646 (71%)	1 (0.4%)
<i>Anesthésie générale ou locorégionale non spécifiée</i>	-	5 (100%)	10 (2%)	99 (99%)	27 (3%)	247 (99%)

Le tableau 15 présenté ci-dessous synthétise le nombre de poussées observées l'année précédant chaque grossesse, ainsi que pendant la grossesse et pendant le premier trimestre du post-partum.

Tableau 15 : Taux annualisés de poussées en période pré-, intra-, et post- grossesse selon les 3 groupes observés

	Aubagio® (n=47)	IFN ou AG (n=673)	Pas de traitement (n=1538)
<u>Taux annualisés de poussées</u>			
L'année précédant la conception	0,34	0,21	0,14
Pendant le 1 ^{er} T de G	0,24	0,12	0,08

Pendant le 2 ^{ème} T de G	0	0,10	0,05
Pendant le 3 ^{ème} T de G	0	0,05	0,02
1 ^{er} T du post-partum	0,26	0,30	0,18
<u>% de femmes sans aucune poussée</u>			
L'année précédant la conception	34 (72%)	560 (83%)	1357 (88%)
Pendant la G	45 (96%)	640 (95%)	1499 (97%)
Pendant le 1 ^{er} T du post-partum	44 (94%)	625 (93%)	1470 (96%)

On constate dans le groupe Aubagio®, comme dans les deux autres groupes, une réduction progressive du nombre de poussées au cours de la grossesse par rapport à l'année précédente, ainsi qu'un rebond en post-partum. Les femmes du groupe interféron ou acétate de glatiramère avaient a priori une activité clinique plus importante que les femmes sans traitement, ce qui justifie probablement le maintien du traitement pendant la grossesse

VIII / Discussion

- **Population SEP et traitements de fond**

Au total, plus de 44 000 femmes atteintes de SEP ont été incluses dans l'étude, avec un âge moyen proche de 38 ans, ce qui était attendu compte tenu de la sélection de femmes en âge de procréer. La durée d'ALD à l'inclusion était en moyenne de 6 ans, ce qui correspond à une admission en ALD vers l'âge de 32 ans, un âge compatible avec l'âge de début de la maladie.

Sur la période d'étude, pendant laquelle les patientes ont été suivies en moyenne 24,5 mois, plus de 46% des patientes ont reçu un traitement de fond unique et inchangé, suggérant une relativement bonne stabilité des prescriptions des traitements de fond de la SEP.

Les interférons étaient le traitement de fond le plus prescrit, suivi du dimethyl fumarate. La large prescription de ce dernier chez les femmes en âge de procréer pose question. En effet, les connaissances concernant sa potentielle tératogénicité sont partielles. Dans son RCP il est inscrit

qu'«Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du diméthyl fumarate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Tecfidera® n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode appropriée de contraception. Tecfidera® ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus»(14).

L'absence de données sur l'utilisation du diméthyl fumarate chez la femme enceinte ne permet pas de conclure à une absence de tératogénicité et son utilisation chez la femme en âge de procréer doit se faire avec précaution. Ce médicament n'étant pas l'objet de l'étude SPAM, ce groupe n'a pas été étudié en particulier, il n'a notamment pas été observé si sa prescription était associée à une contraception.

Concernant l'Aubagio®, l'âge moyen lors de sa première prescription chez les femmes n'ayant reçu que ce traitement (39,4 ans) était supérieur à l'âge moyen de première prescription des interférons et de l'acétate de glatiramère (respectivement 36,0 et 36,4 ans). Cela peut potentiellement montrer que pour les femmes les plus jeunes, et à priori les plus à même de procréer, l'Aubagio® est moins utilisé que l'interféron ou l'acétate de glatiramère, qui sont les traitements de fond compatibles avec une grossesse en regard des recommandations. D'autre part, cela peut également montrer que l'Aubagio® a été utilisé suite à un autre traitement de fond par voie injectable et donc plus tard dans l'histoire de la maladie, suite à sa mise à disposition récente en France.

- **Exposition des femmes SEP à l'Aubagio®**

Au total, sur la période d'étude, 5 628 patientes ont reçu au moins une délivrance d'Aubagio® et plus de 72 000 prescriptions ont pu être identifiées. Ce chiffre rejoint les estimations que nous attendions puisque plus de 7500 personnes ont initié le traitement d'après le laboratoire qui le commercialise (quels que soient leur âge et leur sexe).

Pour 34% des femmes de l'étude, l'Aubagio® était le premier traitement de fond. Pour les autres femmes, les traitements antérieurs et les délais d'introduction depuis la fin d'un autre traitement antérieurs étaient très variables. L'Aubagio® peut donc avoir été instauré pour différentes raisons : en relais suite à un traitement immunosuppresseur, switch d'un traitement de première ligne par voie injectable vers une voie orale, switch du fait d'intolérance ou inefficacité du traitement précédent. Il n'était pas possible de préciser ces raisons à partir des données disponibles, notamment du fait de l'absence de données cliniques dans le SNIIRAM.

Concernant les prescripteurs d'Aubagio®, on a observé que 4% d'entre eux n'étaient ni hospitaliers ni neurologues libéraux. Cela ne devrait pas se retrouver car selon le RCP de l'Aubagio®, il s'agit d'un médicament soumis à prescription médicale restreinte, que seuls les neurologues sont habilités à prescrire. Le fait de retrouver 3 à 4% de prescriptions non faites par un neurologue pose la question du non-respect des précautions d'usage, qui pourrait s'observer dans certaines situations

particulières : renouvellement de la prescription demandé par la patiente à un autre de ses médecins, offre insuffisante de neurologue dans sa zone de résidence, délai de rendez-vous trop long, patiente incluse dans un essai thérapeutique Aubagio® au préalable ? On peut suspecter que ces médecins non expérimentés dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques soient moins alertés par ses précautions d'utilisation. Enfin, des erreurs de codage au moment de la délivrance en officine sont peut-être faites, et entraîneraient donc une sur-estimation des mauvaises conditions de prescription.

Suite à sa mise sur le marché en 2014, les prescriptions d'Aubagio® ont évolué ; le nombre mensuel d'initiations de traitement par Aubagio® important dans un premier temps (environ 450 par mois) a progressivement diminué au cours de l'année 2015. De façon concomitante, le nombre mensuel d'arrêt de l'Aubagio® a progressivement augmenté au cours de l'année 2015. Cette dynamique d'initiations et d'arrêts était potentiellement prévisible (effet stock à l'arrivée du médicament, puis risque d'arrêt plus important du fait de l'augmentation de l'effectif de patientes recevant le traitement). Sur l'année 2016, pour environ 150 nouvelles prescriptions par mois, il y avait environ 80 arrêts d'Aubagio®, soit un nombre d'arrêts non négligeable. Il n'est pas possible à partir des données d'expliquer les causes de ces arrêts et en particulier de distinguer un éventuel défaut d'efficacité d'un problème de tolérance. Toutefois on peut noter qu'un arrêt de l'Aubagio® pendant une grossesse en vue du respect des recommandations était compté parmi ces arrêts.

- **Grossesses survenues au cours de l'étude**

Au total, 2639 grossesses ont été identifiées chez les femmes atteintes de SEP pendant la période d'étude. Seules 32% d'entre elles ont été retrouvées dans la table Maternité qui compile les déclarations de grossesse du SNIIRAM. Cette table est disponible depuis Janvier 2017 avec un historique de 3 ans en plus de l'année en cours (début de grossesse présumé après le 01/01/2014).

L'incidence des grossesses retrouvée dans l'ensemble de la population de femmes SEP était inférieure à celle en population générale (4,4 vs 7,16 naissances pour 100 femmes en âge de procréer en France en 2014) (15). En premier lieu, on peut penser à l'âge élevé des patientes SEP dans l'étude pour expliquer cette différence. Ensuite, on peut aussi suspecter un état de santé non compatible avec la grossesse ou la parentalité (lié à un handicap par exemple) ou une crainte persistante d'une exacerbation de la maladie en cas de grossesse, l'innocuité ayant pourtant été démontrée dans la littérature (2).

De plus la notion de parentalité avant le début de l'étude et avant le diagnostic de SEP n'était pas renseignée dans les données. Il se peut que des femmes ayant déjà eu des enfants avant leur diagnostic de SEP soient freinées dans leur désir de maternité après la pose du diagnostic ou aient choisi de terminer leur vie féconde, indépendamment de leur maladie chronique (tout à fait compatible avec l'âge de 38 ans observé en moyenne).

Concernant les expositions, 16% des grossesses survenues au cours de l'étude ont été exposées à un traitement de fond contre-indiqué pendant la grossesse ; pour certaines à l'Aubagio®, mais aussi au natalizumab, au fingolimod et au diméthyl fumarate. La problématique des expositions lors de la

grossesse n'est donc pas l'apanage de l'Aubagio®. Pour les autres, soit elles n'ont été exposées à aucun traitement de fond (58%), soit elles ont été exposées aux interférons ou à l'acétate de glatiramère (26%), en accord avec les recommandations.

D'autre part, près de 79% des grossesses exposées à un traitement de fond étaient exposées lors de la conception, laissant suspecter des grossesses non planifiées ou le souhait de maintenir le traitement le plus longtemps possible, jusqu'à la conception.

- **Grossesses exposées à l'Aubagio®**

Parmi les grossesses survenues entre le 1^{er} août 2014 et le 31 mars 2016, 47 grossesses considérées comme exposées à l'Aubagio® ont été identifiées et analysées. Toutefois, 19 grossesses exposées à l'Aubagio® supplémentaires débutées après le 1^{er} avril 2016, avec une issue avant le 31 décembre 2016 ont été identifiées mais non analysées, n'ayant pas eu la possibilité d'être menées à terme avant la fin de l'étude. **Au total, il est donc probable que le nombre de grossesses exposées à l'Aubagio® entre le 1^{er} août 2014 et le 31 décembre 2016 soit supérieur à 66 (47+19) car seules les grossesses ayant eu une issue avant le 31 décembre 2016 ont été repérées ; les potentielles grossesses encore en cours à cette date n'ont pas été identifiées.**

D'autre part, dans cette étude, il a été considéré que la patiente n'était plus exposée à partir de 8 mois après la dernière prise d'Aubagio® (délai moyen d'élimination). Toutefois, l'élimination naturelle pouvant durer jusqu'à 2 ans, le nombre de grossesses exposées a pu être sous-estimé.

Les 66 grossesses exposées ont été identifiées au sein des 5 628 patientes ayant ou ayant eu pour traitement de fond de l'Aubagio®, soit chez 1,2% de ces patientes. Il est à noter que ce pourcentage est inférieur à celui observé au cours des essais cliniques où 70 grossesses exposées à l'Aubagio® ont été dénombrées au sein des 3 378 patients (hommes et femmes) observés. Si l'on estime que les femmes représentent les deux tiers des patients atteints de SEP, cela signifie que ces 70 grossesses exposées à l'Aubagio® ont été observées chez 2 252 femmes, soit chez 3,1% des patientes atteintes de SEP traitées et incluses dans les essais thérapeutiques.

L'observation de la répartition des 66 grossesses exposées identifiées montre une augmentation du nombre et de la fréquence des grossesses exposées à l'Aubagio® au cours du temps. Cela peut être le signe d'une vigilance amoindrie envers la tératogénicité du médicament malgré le maintien de la contre-indication.

L'incidence des grossesses observée chez les femmes sous Aubagio® était 4 fois inférieure à celle des femmes exposées aux interférons ou à l'acétate de glatiramère et 3 fois inférieure à celle des femmes non exposées à un traitement de fond. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse sous Aubagio® de grossesses non planifiées et non désirées, par le respect des recommandations vis-à-vis des traitements de fond en cas de grossesse, mais aussi par l'âge moyen plus élevé des patientes sous Aubagio® (39,4 ans) que sous les autres traitements. Les patientes en moyenne plus âgées ont une

probabilité plus forte d'avoir déjà des enfants et de ne pas souhaiter démarrer de nouvelle grossesse.

L'étude des 47 cas de grossesses exposées à l'Aubagio® a permis d'identifier différents profils en fonction des circonstances dans lesquelles elles sont survenues, de leurs durées d'exposition, et de leurs issues.

Les 5 profils identifiés sont les suivants :

- Profil 1 : Les femmes dont la grossesse a été découverte alors qu'elles étaient sous Aubagio®, pour qui une procédure d'élimination complète (délivrance de 2 boîtes de 50 sachets) a été réalisée au cours des premiers mois de grossesse (au 1^{er} ou au 2^{ème} mois de grossesse) et la grossesse a été poursuivie. Cela concernait **4 grossesses**. La durée médiane d'exposition à Aubagio® était de 32,5 [27, 0 – 39,5] jours. Elles ont toutes eu pour issue la naissance d'un nouveau-né vivant.
- Profil 2 : Les femmes dont la grossesse a été exposée suite à un procédure d'élimination incomplète (délivrance de 50 sachets sur les 66 recommandés). Cela concernait **6 grossesses**. Pour 4 d'entre elles, la procédure d'élimination incomplète a eu lieu pendant la grossesse ; elles ont eu pour issue la naissance d'un nouveau-né vivant. Pour les 2 autres, il s'agissait d'une élimination incomplète avant la conception ; les issues étaient une fausse-couche spontanée et une naissance vivante.
- Profil 3 : Les femmes exposées à l'Aubagio® pendant une grande majorité de leur grossesse (plus de 167 jours), voire toute la grossesse, suite à une prise d'Aubagio® moins de 8 mois avant la grossesse ou pendant les premiers mois de grossesse, sans qu'il y ait eu de procédure d'élimination. Pour 1 grossesse, l'arrêt (dernière prise) datait de plus de 2 mois avant la conception ; pour une autre il datait de 1 à 2 mois avant la conception, et pour 3 autres grossesses l'arrêt datait de moins de 1 mois avant la conception. Pour les 6 grossesses restantes, la dernière prise avait eu lieu juste avant la conception ou pendant la grossesse. Cela concernait donc **11 grossesses**. Elles ont eu pour issues 11 naissances de nouveau-nés vivants.
- Profil 4 : Les femmes exposées à l'Aubagio® à priori uniquement à la fin de leur grossesse (une boîte prescrite à partir du dernier trimestre de grossesse). Il est très probable qu'il s'agisse en réalité d'une prescription anticipée de traitement de fond en vue d'une reprise en post-partum. Dans ce cas, la femme pouvait être considérée « à tort » comme exposée (la patiente retirant ses traitements à la pharmacie avant l'accouchement mais ne débutant leur prise qu'après l'accouchement). De plus l'observation des bilans hépatiques préconisés lors de l'introduction de l'Aubagio® montre que ceux-ci n'ont pas été réalisés dans un cas et réalisés plusieurs semaines après l'accouchement dans l'autre cas ; cela conforte l'hypothèse d'une prescription anticipée. Cela concernait **2 grossesses**. Pour ces femmes, la première délivrance suivant l'accouchement a également été observée ; pour l'une 1 boîte d'Aubagio®

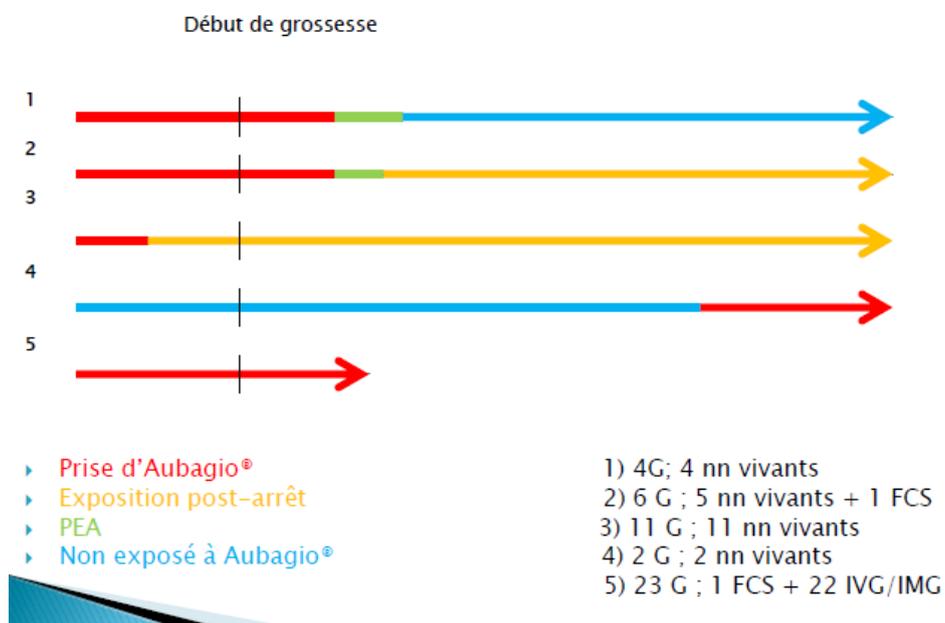
a été à nouveau délivré 7 jours après l'accouchement et l'autre, 1 boîte, 56 jours après l'accouchement. On peut faire l'hypothèse que ces nouvelles prescriptions, plus ou moins proches de l'accouchement, sont dues aux dates et délais de consultation chez le neurologue. Elles ont toutes les deux eu pour issue la naissance d'un nouveau-né vivant.

- Profil 5 : Toutes les autres grossesses sont survenues alors que la patiente était sous Aubagio® (sauf une pour laquelle de l'Aubagio® a été initié au 2^{ème} mois de grossesse), et pour lesquels il n'a pas été réalisé de procédure d'élimination. Cela concernait 23 grossesses. L'une d'entre elles a mené à une fausse-couche spontanée (**1 grossesse**), et pour toutes les autres il a été décidé une interruption volontaire ou médicale de grossesse (**22 grossesses**, 21 IVG et 1 IMG).

Pour le dernier cas parmi les 47, il s'agissait d'une patiente exposée uniquement pendant les premières semaines de grossesse, suite à un arrêt de l'Aubagio® un peu moins de 8 mois auparavant sans qu'une procédure d'élimination ait été réalisée (dosage réalisé et à une concentration non détectable ?).

Ces 5 profils sont synthétisés graphiquement dans la figure ci-dessous.

Figure 7 : Synthèse des profils d'exposition à Aubagio® des grossesses de l'étude



Concernant les cas de procédures d'éliminations incomplètes, il est possible que des dosages des concentrations plasmatiques de tériflunomide aient été réalisés (non traçables dans les données du SNIIRAM car financés par la société qui commercialise l'Aubagio®). S'ils ont montré une concentration inférieure à 0,02 mg/l (sur deux dosages successifs), la procédure d'élimination a pu être interrompue précocement, la grossesse n'étant à priori plus exposée. Toutefois, cette pratique ne correspond pas aux recommandations de bonne pratique quant à la quantité suffisante à délivrer

pour la durée totale du traitement.

La plupart de ces grossesses exposées sont des cas où la conduite à tenir **en amont d'une grossesse** et/ou la conduite à tenir **en cas de grossesse exposée**, tel qu'elles sont préconisées dans le RCP de l'Aubagio® (notamment concernant les procédures d'élimination) n'a/n'ont à priori pas été respectée(s). Toutefois, seule l'élimination par la cholestyramine est traçable dans le SNIIRAM, et pas le charbon actif, mais à dire d'experts la procédure d'élimination par charbon actif serait rarement utilisée.

Pour certaines grossesses, le traitement de fond a bien été interrompu avant la grossesse, mais pas suffisamment en amont et il n'a pas été réalisé de procédure d'élimination par cholestyramine (ou elle était incomplète) comme le stipule le RCP dans la **conduite à tenir en amont d'une grossesse**.

A destination des patientes, il y est inscrit : « Informez votre médecin si vous avez un désir de grossesse même après l'arrêt du traitement par AUBAGIO, car vous devrez vous assurer que la plus grande partie d'AUBAGIO a été éliminée de votre organisme avant la procréation. L'élimination naturelle peut durer jusqu'à 2 ans. Ce délai peut être ramené à quelques semaines par la prise de certains médicaments qui accélèrent l'élimination d'AUBAGIO par votre organisme.

Dans tous les cas, vous devrez effectuer une analyse de sang pour vérifier qu'AUBAGIO a été suffisamment éliminé de votre organisme et votre médecin traitant devra confirmer que la quantité d'AUBAGIO présente dans votre sang est suffisamment faible pour que vous puissiez devenir enceinte. »

A l'attention des professionnels de santé le RCP stipule : « les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être dosées avant tout projet de grossesse. Lorsque la concentration plasmatique de tériflunomide est inférieure à 0,02 mg/l, un deuxième dosage doit être réalisé après un délai minimal de 14 jours. Aucun risque pour le fœtus n'est attendu si la concentration plasmatique de tériflunomide lors de ces 2 dosages est inférieure à 0,02 mg/l. » Si ce n'est pas le cas, une procédure d'élimination accélérée doit être réalisée après l'arrêt du traitement par le tériflunomide. « Après avoir suivi l'une ou l'autre des procédures d'élimination accélérée, il est cependant nécessaire de vérifier la concentration plasmatique à l'aide de 2 dosages réalisés à au moins 14 jours d'intervalle et de prévoir 1 mois et demi entre la date de première détection d'une concentration inférieure à 0,02 mg/l et la date de fécondation. »

Pour les autres grossesses, soit elles ont débuté alors qu'un traitement par Aubagio® était en cours, soit un traitement par Aubagio® a été prescrit pendant la grossesse, et il n'a pas été réalisé de procédure d'élimination par cholestyramine (ou elle était incomplète) telle que préconisée dans le RCP de l'Aubagio® dans la **conduite à tenir en cas de grossesse exposée**.

En effet, dans la partie destinée à la patiente, il stipule : « Si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par AUBAGIO ou dans les deux années qui suivent son arrêt, vous devez consulter immédiatement votre médecin pour effectuer un test de grossesse. Si le test confirme que vous êtes enceinte, votre médecin peut envisager un traitement spécifique visant à éliminer rapidement et efficacement AUBAGIO de votre organisme, pour réduire les risques pour votre bébé».

A l'attention des professionnels de santé le RCP stipule : « La patiente doit être informée qu'elle doit immédiatement avertir son médecin en cas de retard des règles ou de tout autre signe évocateur

d'un début de grossesse, afin de pratiquer un test de grossesse. En cas de résultat positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse. La procédure d'élimination accélérée [...] permet, dès le 1er retard des règles, de réduire le risque encouru par le fœtus en diminuant rapidement la concentration plasmatique en tériflunomide chez la mère ».

Ce défaut de recours à la procédure d'élimination accélérée peut s'expliquer en vie réelle par la vérification par le médecin de l'absence de traitements tératogènes en cours lorsqu'il apprend le projet de grossesse (ou la grossesse) de sa patiente, toutefois celui-ci peut ne pas penser systématiquement à vérifier ceux interrompus depuis plusieurs mois, d'autant plus s'il n'est pas à des médicaments spécifiques de la SEP. Un renforcement de l'information auprès des médecins mais aussi auprès des patientes semble nécessaire pour minimiser ces risques de grossesses exposées.

- **Circonstances des expositions de grossesse à l'Aubagio®**

Les indicateurs utilisés pour estimer le désir de grossesse dans les cas de grossesses exposées à l'Aubagio® (suivi des recommandations concernant l'acide folique et PMA) montraient qu'aucune d'entre elles n'avait à priori été médicalement anticipée, ce qui orientait vers des grossesses possiblement non désirées. Néanmoins, la supplémentation en acide folique n'est pas systématiquement faite par les médecins en population générale.

Selon les experts, la procréation médicalement assistée (PMA), est souvent déclenchée plus rapidement chez les patientes atteintes de SEP pour minimiser la période sans traitement de fond (PMA initiée environ à 6 mois, plutôt qu'à 1 an habituellement, de tentatives de grossesse sans succès). Bien qu'aucun cas n'ait été rapporté dans le groupe exposé à Aubagio®, un fort taux de recours à la PMA a été observé dans les deux autres groupes (exposé aux interférons ou à l'acétate de glatiramère et exposé à aucun traitement) par rapport à la population générale (20% vs 2,5%). En effet, en France, une naissance sur 40 fait suite à un acte de procréation médicalement assistée, soit 2,5%(16).

Seulement 23 % des patientes étaient sous contraception dans les mois précédant la grossesse. Ce pourcentage peut paraître faible mais les données concernant la contraception ont très probablement été sous-estimées ; une partie des contraceptifs oraux n'est pas remboursée, donc non retrouvée dans ces résultats. Ces données ont donc seulement permis de repérer des femmes sous contraception remboursée, mais pour les autres, on ne peut pas conclure qu'elles n'en avaient pas. De plus, ce chiffre de 23%, bien que peu élevé, est supérieur à celui retrouvé dans les deux groupes contrôles (13,3% et 16.7%). Cela est également en faveur de grossesses « accidentelles » dans le groupe Aubagio®.

Pour 8 cas de grossesse exposée à l'Aubagio®, un stérilet au cuivre avait été mis en place dans les 5 ans précédant la grossesse. Le retrait de stérilet fait en consultation « classique » ne fait pas l'objet d'un code prestation, ce qui a pour conséquence qu'un certain nombre de femmes sont probablement mal classées, c'est-à-dire qu'on les considère à tort sous DIU alors que celui-ci a probablement été retiré dans l'intervalle.

A dire d'experts, dans l'étude de médicaments tératogènes (globalement, hors SEP), ce sont souvent des grossesses accidentelles qui sont identifiées. Cela renvoie à la question du manque ou de défaut de contraception (problème d'observance par exemple). Ce problème est à remettre dans un contexte plus global de crainte de la contraception en France depuis 2013 et un retour vers des méthodes contraceptives non hormonales, telles que les préservatifs par exemple, et donc non traçables dans les données de remboursement de l'assurance-maladie.

- **Issues de grossesses exposées à Aubagio®**

Les résultats montrent que près de la moitié (46,8%) des grossesses exposées à l'Aubagio® ont conduit à une interruption de grossesse. Ce chiffre a probablement été sous-estimé car les fausses couches spontanées et les IVG précoces ne sont pas exhaustivement tracées dans les données du SNIIRAM car elles n'engendrent pas systématiquement d'hospitalisation ou de prescriptions médicales(17). Les déclarations de grossesses exposées à l'Aubagio® par les neurologues à la pharmacovigilance pourraient peut-être permettre de compléter une partie de ces données manquantes.

Toutefois, ce chiffre est nettement supérieur à ceux retrouvés chez l'ensemble des femmes SEP de l'étude (16,6%) et en population générale en France où l'on retrouve 26 IVG pour 100 naissances vivantes (18), et 8,6 IMG pour 1000 naissances vivantes (19). Cette proportion importante d'interruptions de grossesse peut en partie s'expliquer par des grossesses « accidentelles », non désirées, ou par une crainte de tératogénicité lorsque les patientes découvrent leur grossesse alors qu'elles sont exposées.

Parmi les grossesses exposées à l'Aubagio®, il n'y a eu aucune naissance d'enfants mort-nés ni de GEU, ce qui est cohérent avec les chiffres faibles retrouvés en population générale (9,2 enfants nés sans vie pour 1 000 naissances en France en 2010 (20) et 2 GEU pour 100 naissances (21).

- **Conséquences de l'exposition à l'Aubagio® pendant la grossesse**

- Nouveau- nés

Les données recueillies concernant les nouveau-nés issus de grossesses exposées ne semblent pas mettre en évidence d'anomalie particulière. Il n'a pas été montré de sur-risque de prématurité parmi les grossesses exposées à Aubagio®. En revanche les taux de prématurité des deux groupes contrôles étaient supérieurs à ceux en population générale (6,6% en population générale (20)vs 8,2% dans le groupe non exposé et 8,7% dans le groupe exposé à l'interferon ou l'acétate de glatiramère). Ces résultats vont à l'encontre de ceux de l'étude PRIMIS indiquant que la SEP n'a pas d'effet néfaste sur l'incidence de la prématurité (2). Il est possible que ce taux élevé de prématurité soit lié à d'autres facteurs de risque (tabagisme, antécédents obstétricaux, infections,...), mais ces informations ne sont pas disponibles dans le SNIIRAM.

Seul un pourcentage plus élevé de faibles poids de naissance a été retrouvé dans le groupe exposé à

l'Aubagio® (13% vs 9% dans les autres groupes et 6,4% en population générale française (22)), malgré un âge gestationnel dans la normalité. Il est également possible que ce taux puisse être expliqué par les facteurs de risque connus de prématurité (tabagisme, antécédent d'hypertension artérielle, d'infection...), mais ces données cliniques ne sont pas disponibles dans le SNIIRAM.

Par ailleurs, pour l'unique cas identifié de grossesse exposée à l'Aubagio® ayant abouti à une interruption médicale de grossesse, il n'a pas été rapporté de diagnostic de malformation du nouveau-né.

- Modalités d'accouchement

Un taux d'accouchement par voie basse simple plus faible dans le groupe exposé à l'Aubagio® qu'en population générale (66,9%(23)) a été observé, avec essentiellement une augmentation du taux d'accouchement par voie basse instrumentale 21,7% (vs 12,1% en population générale (23)). De plus, les données concernant les accouchements par voie basse instrumentale ont probablement été sous-estimées car elles n'ont été recueillies que lorsque les grossesses ont pu être chainées aux séjours des nouveau-nés et pour les nouveau-nés ayant été affectés par l'instrumentalisation de l'accouchement (cf Annexe 4). On peut suspecter un lien entre la maladie et la capacité à pousser lors de l'accouchement, toutefois cela n'a pas été retrouvé dans les 2 groupes contrôles.

Le taux de césarienne observé dans le groupe exposé à Aubagio® était en revanche identique à celui des autres groupes et de la population générale (21% (23)).

Concernant le type d'anesthésie, on constate que dans les 3 groupes d'exposition, le taux d'anesthésie générale lors de l'accouchement était nettement supérieur chez les femmes atteintes de SEP qu'en population générale (environ 20% vs 1,2% (23)), suggérant potentiellement plus de complications obstétricales ou une attitude différente des anesthésistes en termes de prise en charge du fait de la présence de la pathologie.

Enfin le taux de patientes sans anesthésie est proche de celui en population générale (17,4%(23)) dans les 3 groupes.

- Poussées

Pour chaque trimestre de grossesse, le taux annualisé de poussées était inférieur dans le groupe non exposé à un traitement de fond que dans les deux autres groupes. Toutefois, le contexte d'une activité probablement plus faible de la maladie en amont de la grossesse, n'ayant pas nécessité le maintien d'un traitement en cours de grossesse, laisse suggérer qu'il s'agissait de patientes pour lesquelles la maladie était déjà moins active de manière générale, ou que la grossesse a bien été programmée dans une période peu active comme préconisé dans les recommandations. On peut également noter les femmes ont été classées par groupe d'exposition au traitement mais cela ne

présume pas d'une prise de traitement tout au long de la grossesse.

Dans les 3 groupes, une diminution du nombre de poussées au cours de la grossesse par rapport à l'année précédente, ainsi qu'un rebond en post-partum, ont été observés. Cela est cohérent avec les données de la littérature. En effet, l'étude PRIMIS a montré que le nombre de poussées au cours de la grossesse était diminué en comparaison au nombre de poussées l'année précédant la grossesse, notamment au 3^{ème} trimestre où le risque était diminué de -70%. En revanche, le risque de poussées était augmenté au cours du premier trimestre du post-partum (2).

B.4 CONCLUSIONS

Cette étude, réalisée à l'échelle nationale française, à partir de données non soumises à la déclaration spontanée d'individus, et mise en place dès la disponibilité en officine de l'Aubagio®, a permis d'étudier les usages et mésusages de l'Aubagio® en contexte de grossesse au cours de ses deux premières années d'utilisation.

Les cas de grossesses exposées à l'Aubagio® observés de plus en plus fréquemment soulignent le besoin de rappeler aux prescripteurs d'Aubagio®, ainsi qu'aux patientes, les risques liés à sa tératogénicité, ainsi que la nécessité d'éviter les grossesses « accidentelles », notamment via une contraception efficace. Concernant les recommandations, il semble indispensable d'insister sur la nécessité de réaliser une procédure d'élimination complète en cas de grossesse désirée ou en cours, même si le traitement de fond a été interrompu.

Les données utilisées dans cette étude présentent des limites. En effet, les données de remboursement reflètent uniquement les délivrances de médicament, ce qui peut être différent de la consommation réelle de médicament et la faire surestimer. Toutefois, à priori tout médicament non délivré n'a pas pu être consommé (concernant les médicaments remboursés).

D'autre part, cette étude présente plusieurs limites pouvant influencer le nombre de grossesses exposées identifiées.

Certaines tendent à les **surestimer** potentiellement :

- La procédure d'élimination par charbon actif non traçable dans les données du SNIIRAM. Toutefois, à dire d'experts, la procédure d'élimination par cholestyramine serait majoritairement pratiquée.
- Les prescriptions d'Aubagio® débutées aux cours des derniers mois de grossesse correspondant probablement à des prescriptions anticipées en vue du post-partum et non à de réelles expositions au médicament.

D'autres tendent à les **sous-estimer** potentiellement :

- Le nombre de fausses couches spontanées et IVG précoces sous-estimé car elles ne sont pas systématiquement tracées dans les données du SNIIRAM.
- Les grossesses exposées liées aux pères ayant une SEP et traités par Aubagio®, non comptabilisées dans cette étude. Toutefois, le RCP précise que « le risque de toxicité embryo-fœtale via le père traité par le tériflunomide est considéré comme faible ».

Une confrontation de ces résultats aux données de pharmacovigilance serait intéressante pour les comparer au taux de déclaration de grossesses exposées par les neurologues à la pharmacovigilance. De plus cela pourrait permettre de compléter une partie des données manquantes dans les données de remboursement, notamment concernant la détection des grossesses ayant abouti à une FCS ou une IVG, et la réalisation éventuelle de dosages (inscrite dans les dossiers de pharmacovigilance).

Au final, les résultats de notre étude montrent donc des données qui pourraient être perçues comme « rassurantes » par les professionnels de santé et les patient(e)s, ce qui pourrait avoir un effet pervers et entraîner une moindre vigilance. Il nous semble donc important de bien communiquer sur le nombre non nul de grossesses exposées et le nombre important d'interruptions de grossesse qui font suite (4 fois moins de grossesses sous Aubagio® mais 3 fois plus d'interruptions de grossesse).

Enfin, malgré l'absence de mise en évidence lors de la naissance de conséquence majeure sur la santé des nouveau-nés issus de grossesses exposées, l'expérience du Valproate de Sodium montre l'intérêt de poursuivre une surveillance à long terme ces enfants, sur plusieurs années. En effet, des troubles peuvent ne pas être repérés immédiatement à la naissance mais pourraient se révéler plus tard au cours du développement de l'enfant.

B.5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):3–13.
2. 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*. 1998 Jul 30;339(5):285–91.
3. 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*. 2004 Jun;127(Pt 6):1353–60.
4. Bodiguel E, Bensa C, Brassat D, Laplaud D, Le Page E, Ouallet J-C, et al. Multiple sclerosis and pregnancy_ Consensus formalisé d'experts : sclérose en plaques et grossesse. 2014 avril;170(4):247–65.
5. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1794–802.
6. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Sep;15(9):1037–42.
7. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*. 2012 Oct 22;12:124.
8. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2012 Jan;142(1):49–56.
9. Kieseier B, Benamor M, Truffinet P, Jung Henson L, Vukusic S, De Seze J, et al. Devenir des grossesses survenues chez des patientes ou des partenaires de patients exposés au tériflunomide au cours du programme de développement clinique. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 avril;171, Supplement 1:A72–3.
10. Patricia K Coyle, Chris LaGanke, Bhupendra Khatri, Keith R Edwards, Steve Cavalier, Pascal Rufi, et al. Improvements in Patient-Reported Outcomes (PROs) with Teriflunomide: Results from the US Cohort of the Teri-PRO Phase 4 Study (2016 CMSC Annual Meeting) [Internet]. [cited 2017 May 4]. Available from: <https://cmsc.confex.com/cmsc/2016/webprogram/Paper4241.html>
11. 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*. 2017 Jun;264(6):1185–92.
12. Valproate et dérivés - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 May 5]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)
13. Haute Autorité de Santé. Document d'information pour les professionnels _ Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. 2009.

14. Tecfidera, INN-dimethyl fumarate - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf
15. Bilan démographique 2016 | Insee [Internet]. [cited 2017 Aug 2]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2554860>
16. Assistance médicale à la procréation [Internet]. [cited 2017 Oct 16]. Available from: <https://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/assistance-medicale-a-la-procreation>
17. Drees. Les interruptions volontaires de grossesse en 2015 [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 21]. Available from: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er968.pdf>
18. Avortements [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cited 2017 Oct 10]. Available from: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/avortements-contraception/avortements/>
19. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/diag-prenat/02-centres/synthese.htm>
20. European Perinatal Health Report_2010.pdf [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: http://www.europeristat.com/images/European%20Perinatal%20Health%20Report_2010.pdf
21. Bouyer J. Épidémiologie de la grossesse extra-utérine : incidence, facteurs de risque et conséquences. /data/revues/03682315/00320057/8/ [Internet]. 2008 Sep 3 [cited 2017 Aug 2]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/114883>
22. Lidia Panico, Maxime Tô, Olivier Thévenon. La fréquence des naissances de petit poids : quelle influence a le niveau d'instruction des mères ? [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/23849/population.societes.2015.523.naissance.petit.poid.influence.instruction.meres.fr.fr.pdf
23. Données épidémiologiques générales liées à la grossesse - donnees_epidemiologiques_generales_liees_a_la_grossesse.pdf [Internet]. [cited 2017 Aug 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/donnees_epidemiologiques_generales_liees_a_la_grossesse.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Identification et datation des grossesses (d'après le rapport ANSM du 24 août 2016 : Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM)

1 Interruptions de grossesse hospitalisées (PMSI MCO)

1.1 Sélection

En l'absence de DP/DR/DAS en Z37 ou Z3900 et de DP en O80, O81, O82, O83, O84 (diagnostics marqueur d'un accouchement au sens du PMSI), les interruptions de grossesse hospitalisées sont sélectionnées à partir :

- IVG : DP en O04, O05, O06 ou O07 et acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001 **et** DAS en Z640
 - o JNJD001 : 2ème trimestre de la grossesse avant la 22ème SA
 - o JNJD002 : instrumentale (1er trimestre de la grossesse)
 - o JNJP001 : médicamenteuse (1er trimestre de la grossesse)
- IMG avant 22 SA : DP en O04, O05, O06 ou O07 et acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001 **sans** DAS en Z640
 - o JNJD001 : 2ème trimestre de la grossesse avant la 22ème SA
 - o JNJD002 : instrumentale (1er trimestre de la grossesse)
 - o JNJP001 : médicamenteuse (1er trimestre de la grossesse)
- Interruption de grossesse (IVG ou IMG) sans indication de l'acte : DP en O04, O05, O06 ou O07 **sans** acte CCAM d'interruption de grossesse de la liste JNJD001, JNJD002, JNJP001
- GEU : DP en O00 ou acte CCAM lié à une grossesse extra-utérine de la liste JJFA001, JJFC001, JJJA002, JJJC002, JJLJ001, JJPA001, JJPC001, JJQA001
- FCS : DP en O03
- Autres produits anormaux de la conception : DP en O02
- Môle hydatiforme : DP en O01

Remarque : Le dénombrement des IMG par « absence de code » Z640 peut poser problème en cas d'oubli du codage Z640, et des IVG peuvent donc être considérées à tort comme des IMG de moins de 22 SA. Mais les IMG peuvent aussi être sous-estimées dans la mesure où certaines femmes relevant de l'IMG pratiquent en fait des IVG à cause de la lourdeur des démarches de l'IMG.

1.2 Datation

Par ordre de priorité :

- Date de l'acte lié à une interruption de grossesse ou une grossesse extra-utérine quand le délai depuis la date d'entrée est connu
- Date d'entrée du séjour (absence d'actes ou délai inconnu)
- Le 15 du mois de sortie (avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'issues multiples le même jour pour une même mère, sélection de l'issue par ordre de priorité défini en 1.1, puis de l'issue ayant l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles le plus grand
- Dans le cas d'issues multiples en moins de 6 semaines pour une même mère, sélection de la dernière issue

2 IVG médicamenteuses ambulatoires

2.1 Sélection

Les IVG médicamenteuses ambulatoires sont sélectionnées à partir des forfaits pour IVG médicamenteuse en ambulatoire (soins de ville et actes externes) : natures de prestation 2415, 2416, 2420, 2422 et 3329

2.2 Datation

Forfait IVG en ville : date d'exécution du soin

- Forfait IVG en acte externe : date d'entrée du séjour (ou le 15 du mois de sortie avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'IVG médicamenteuses en ambulatoire multiples en moins de 6 semaines pour une même femme, sélection de la dernière issue
- Les individus ayant réalisé plus de 100 IVG entre 2006 et 2014 sont considérés comme fictifs
- On ne conserve que les d'IVG médicamenteuses ambulatoires qui ont eu lieu à plus de 6 semaines d'une interruption de grossesse hospitalisée.

3 Accouchements

3.1 Sélection

Les accouchements sont sélectionnés à partir :

- DP/DR/DAS en Z37 ou Z3900
- ou DP en O80, O81, O82, O83, O84
- ou actes CCAM d'accouchement

Parmi les accouchements, on distingue :

- Les IMG à partir de 22 SA:
 - o à partir de 2011 : DAS en Z3711, Z3731, Z3741, Z3761, Z3771
 - o avant 2011 : DAS en Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 et DP en O35
 - o ou un acte d'interruption de grossesse de la liste (JNJD001, JNJD002, JNJP001)
 - o ou DP en O04
- Mort-nés hors IMG :
 - o à partir de 2011 : DAS en Z3710, Z3730, Z3740, Z3760, Z3770
 - o avant 2011 : DAS en Z371, Z373, Z374, Z376, Z377 sans DP en O35
 - o sans acte d'interruption de grossesse de la liste (JNJD001, JNJD002, JNJP001) ou DP en O04
- Enfants nés vivants : autres cas

Remarque : Les extensions de la catégorie Z37 avec un '1' en 5ème caractère permettant de distinguer les séjours d'accouchement avec au moins un enfant mort-né produit d'IMG ne sont disponibles qu'à partir de 2011. Avant 2011, seules les IMG de cause foetale (DP en O35) peuvent être distinguées. Les IMG de cause maternelle sont difficilement identifiables étant donné l'étendue de la liste des codes CIM-10 qui peuvent être utilisés en DP.

3.2 Datation

Par ordre de priorité :

- Date de l'acte lié à une interruption de grossesse (pour les mort-nés) ou à un accouchement quand le délai depuis la date d'entrée est connu
- Date d'entrée du séjour (absence d'actes ou délai inconnu)
- Le 15 du mois de sortie (avant 2009)

Remarque :

- Dans le cas d'issues multiples le même jour pour une même mère, sélection de l'issue avec chaînage de l'enfant, puis selon l'ordre de priorité défini en 3.1, puis de l'issue ayant l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles le plus grand. Dans le cas d'issues multiples en

moins de 28 semaines pour une même mère, sélection de la dernière issue.

4 Issues retenues

Ce niveau de détail des issues ainsi obtenu sera utilisé uniquement pour l'imputation des termes manquants par les âges gestationnels observés en 2014 (cf. paragraphe 5 « 5 Début de grossesses»). Les fréquences d'exposition seront détaillées selon les issues suivantes : accouchements (enfant né vivant ou mort-né), interruption de grossesse (IMG ou IVG), GEU, FCS, ou autres (môle hydatiforme, oeuf clair, rétention d'un fœtus mort in-utero...). Les IVG et IMG ne seront pas distinguées à cause des ambiguïtés de codage (« oubli » de coder Z640) et d'un possible recours à l'IVG par des femmes dont la prise en charge devrait être une IMG (démarches pour pratiquer l'IVG plus simples que pour l'IMG).

5 Début de grossesses

Pour les accouchements :

- Si l'âge gestationnel est connu et compris entre 22 SA et 42 SA : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel*7+3-14)²
- Sinon, si le délai depuis les dernières règles est connu et compris entre 154 et 300 jours : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (délai depuis les dernières règles -14)
- Sinon, date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel médian*7+3-14)

Pour les grossesses interrompues :

- Si l'âge gestationnel est connu et compris entre 1 SA et 42 SA : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel*7+3-14)³
- Sinon, si le délai depuis les dernières règles est connu et compris entre 1 et 300 jours : date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (délai depuis les dernières règles -14)
- Sinon, date de début de grossesse = date de fin de grossesse - (âge gestationnel médian*7+3-14)

Dans les cas où ni l'âge gestationnel, ni le délai depuis les dernières règles n'est connu, l'estimation de la date de début de grossesse à partir de l'âge gestationnel médian sera encadrée par une estimation utilisant les 5ème et 95ème percentiles de l'âge gestationnel. L'âge gestationnel médian et les 5ème et 95^{ème} percentiles seront calculés sur l'année 2014 selon l'issue de la grossesse à partir du PMSI ou des bulletins d'IVG 2012 (source INED) pour les IVG ambulatoires (cf. tableau 1).

Remarque :

- Si pour une même mère on retrouve plusieurs dates de début de grossesse interrompues séparées de moins de 6 semaines, on ne garde que l'issue la plus tardive
- Si une date d'interruption de grossesse est comprise dans une période de grossesse identifiée dans le DataMart des accouchements, ou dans les 10 semaines suivant un accouchement, cette interruption de grossesse est exclue
- Pour les accouchements uniquement : récupération de la date exacte de début de grossesse dans DCIR en cas d'IJ si elle est distante de moins de 15 jours de la date calculée dans le PMSI.

Tableau 1 : Age gestationnel en 2014

	Médiane	5 ^{ème} percentile	95 ^{ème} percentile
Accouchement (enfant né vivant)	39	36	41
Mort-nés hors IMG	30	22	40
IMG avant 22 semaines			
IMG médicamenteuse	14	6	20
IMG instrumentale 1 ^{er} trimestre	10	6	15
IMG instrumentale 2 ^{ème} trimestre	17	13	21
IMG à partir de 22 SA	26	22	36
IVG à l'hôpital			
IVG médicamenteuse	7	5	9
IVG instrumentale 1 ^{er} trimestre	9	7	13
IVG instrumentale 2 ^{ème} trimestre	13	7	18
Autre IVG/IMG à l'hôpital	9	5	18
IVG ambulatoire*	6	5	7
Grossesse extra-utérine	6	3	10
Môle hydatiforme	9	5	15
Fausse couche spontanée	9	5	18
Autres produits anormaux de la conception	9	6	17

* Source : Bulletins d'IVG 2012 - INED

Diagnostics d'hospitalisation, actes CCAM et forfaits utilisés pour l'identification des grossesses

Accouchement et IMG >= 22 SA

Diagnostics d'hospitalisation

O35 Soins maternels pour anomalie et lésion foetales, connues ou présumées
O80 Accouchement unique et spontané
O81 Accouchement unique par forceps et ventouse
O82 Accouchement unique par césarienne
O83 Autres accouchements uniques avec assistance
O84 Accouchements multiples
Z3900 Soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé
Z37 Résultat de l'accouchement
Z371 Naissance unique, enfant mort-né
Z3710 Naissance unique, enfant mort-né, hors IMG
Z3711 Naissance unique, enfant mort-né, à la suite d'une IMG
Z373 Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né
Z3730 Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, hors IMG
Z3731 Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né, à la suite d'une IMG
Z374 Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés
Z3740 Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés, hors IMG
Z3741 Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés, à la suite d'une IMG
Z376 Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants
Z3760 Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, hors IMG
Z3761 Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants, à la suite d'une IMG
Z377 Autres naissances multiples, tous mort-nés

Z3770 Autres naissances multiples, tous mort-nés, hors IMG
Z3771 Autres naissances multiples, tous mort-nés, à la suite d'une IMG

Actes CCAM

JQGD010 Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012 Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD004 Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
JQGD001 Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
JQGD003 Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD008 Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD013 Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
JQGD005 Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD002 Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD007 Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGA002 Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
JQGA004 Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA003 Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
JQGA005 Accouchement par césarienne, par abord vaginal

Interruptions de grossesse

Diagnostics d'hospitalisation

O00 Grossesse extra-utérine
O01 Môle hydatiforme
O02 Autres produits anormaux de la conception
O03 Avortement spontané
O04 Avortement médical
O05 Autres formes d'avortement (clandestin)
O06 Avortement, sans précision
O07 Echec d'une tentative d'avortement
Z640 Difficultés liées à une grossesse non désirée

Actes CCAM

JNJD002 Evacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre de la grossesse
JNJP001 Evacuation d'un utérus gravide par moyen médicamenteux, au 1er trimestre de la grossesse
JNJD001 Evacuation d'un uterus gravide, au 2ème trimestre de la grossesse avant la 22ème semaine d'aménorrhée
JJFA001 Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJFC001 Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJJA002 Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJJC002 Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJLJ001 Injection intra ovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginales avec guidage échographique

JJPA001 Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
 JJPC001 Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
 JQGA001 Extraction de grossesse extra-utérine abdominale au-delà de 13 semaines d'aménorrhée, par laparotomie

Forfaits DCIR

2415 MEDICAMENTS: MIFEYGINE

2416 MEDICAMENTS: PROSTAGLANDINES

2420 FORFAIT INTERVENTION DUREE < OU = 12 H PRIVE MEDIC

2422 FORFAIT POUR IVG MEDICAMENTEUSE

3329 FORFAIT MEDICAMENT IVG VILLE

Annexe 2 : algorithme d'identification des poussées de SEP

Deux médicaments semblent être traceurs d'une poussée SEP :

PHA_CIP_C13	PHA_PRS_IDE	PHA_CIP_UCD	PHA_MED_NOM
3400937232425	3723242	9196335	MEDROL 100MG CPR 1/30 COMPR
3400938677225	3867722	9217741	SOLUMEDROL 1000 MG PDR ET SOL INJ 1/1 G

PRINCIPE_ACTIVIF	ATC_CODE_7
METHYLPREDNISOLONE	H02AB04
METHYLPREDNISOLONE	H02AB04

Le traitement des poussées par corticoïdes peut être de deux types :

- Traitement 1g/jour de méthylprednisolone pendant 3 jours
- Traitement 1g/jour de méthylprednisolone pendant 5 jours

1 boîte de medrol 100mg permet le traitement sur 3 jours à raison de 10 comprimés par jour. Le solumedrol 1000mg est quant à lui injecté en IV.

Concernant le repérage des poussées dans le PMSI (algorithme non validé) :

- Repérage de séjours courts durant 3 ou 5 jours consécutifs avec un DP ou DR G35

En faisant une recherche dans ma base, j'ai trouvé que les combinaisons GHM, DP et DR qui revenaient le plus souvent dans le cadre de ces séjours consécutifs sont :

- 1 séjour GHM=01M17T/DP=G35 suivi de 2 séjours GHM=23M06T/DP=Z5188/DR=G35
- 1 séjour GHM=01M17T/DP=G35 suivi de 2 séjours GHM=28Z17Z ou 23M091/DP=Z512/DR=G35

Les codes CIM-10 peuvent être des indicateurs de poussées : H46 pour névrite rétrobulbaire et H48.1 pour les névrites dans le cadre d'une SEP.

Annexe 3 : Actes réalisés chez les nouveau-nés issus des 3 groupes d'exposition (Aubagio®, IFN/AG ou non exposé)

Actes renseignés lors des hospitalisations de naissance NN (extrait)

CCAM	AUBA	INT- AG	Aucun
CDQP009 enreg. des otoémissions	6	78	220
CDRP002 épreuves dépist. surdité av. �ge 3ans	3	56	120
YYYY009 forfait néonatalogie en unité N.nat.	3	15	59
DEQP007 scope/t�el�ECG continu +surv. press art+/-SaO2 non effractives/24h	1	36	81
CDQP017 P.E auditifs pr�oces pr conduction +mesure des amplitudes	1	35	75
ZCQM005 écho abd. +écho pelvis	1	2	3
JAQM004 écho rénale +écho vessie	1	1	9
DEQP005 ECG sur au moins 2d�riv. +enreg. continu pdt au moins/24h	1	1	5
JHQM001 écho contenu des bourses	1	1	
YYYY095 assist. p�diatr. av. naissance sur appel méd.+risqueN.nat+CR		31	77
GLHF001 GdS (pr�lev+mesures+pH) sans épreuve hyperoxie		24	81
HSLD002 alimtent�r. sonde >35cal/kg/j/24h		22	49
AAQM002 écho transfontanellaire encéphale		21	46
ZZEP004 incubateur � naissance +ventil. spontanée sans O2th�r.		20	51
YYYY123 surv.obst. 1enfant n�cessit. incubateur/soins courte durée		17	27
GLQP005 spo2 pdt au moins 6h		16	34
ZBQK002 Rxthor.		15	41
GLLD003 ventil. spontanée masque/canule sans aide inspiratoire +PEP/24h		15	32
HSLF001 alimtent�r. +parentérale >35cal/kg/j/24h		15	30
HFHD001 pr�lev. liquide gastr. tubage sans épreuve pharmaco		13	29
ZZQP001 surv. méd. transport intrahospitalier 1patient non ventilé		12	36
HSLF003 alimt parentérale >35cal/kg/j/24h		12	19
EPLF001 inj. IV +/- soluté chez N-né		12	12
DZQM005 doppler coeur +des vssxintrathor. au lit		11	14
GLLD015 ventil. trach. +PEP < 6+FiO2 < 60%/24h		11	14
EAQM005 doppler transfontanellaire des vssx intracrâniens		10	31
EGLF001 pose 1cath�. vn ombilical		10	22
AAQP011 EEG sur 8d�riv. +enreg. 1dur�e minimale 20mn au lit		10	19
DEQP004 scope/t�el�ecg continu/24h		9	29
GLLD018 ventil. 1N-né au masque facial		9	23
AAQP006 EEG 1-4h sur 8d�riv. +vidéo		8	11
DHLF001 pose 1cath�. �pican�ocavetranscut.		8	9
ZZQP003 surv. méd. transport intrahospitalier 1patient ventilé		7	11
GELD003 intub. +instillation surfactant exogène		6	12
GELD004 intub.		6	10
GLLD017 O2th�r. +surv. continue oxymétrie sventil/24h		6	10
GELD001 instillation surfactant exogène chez 1N-N� ventil.		6	7
GLLD009 ventil. oscillations � hte fréquence/24h		6	7
YYYY154 réanimation N-né d�tr. vitale dtventil./-intub +actes assoc. +CR		5	15
GLQP004 surv. continue transcut. paO2+/- pCO2 nv-né /24h		5	14

ZZEP003	incubateur à naissance +ventil. spontanée au masque+PEP/ventil.	5	11
HSLD001	alimtentér. sonde 20-35cal/kg/j/24h	5	9
ZZEP002	incubateur à naissance +ventil. spontanée +O2thér.	5	6
ZZQM004	écho au lit	5	2
ACQN001	IRM crâne sans inj. IV prod. contraste	5	1

Annexe 4 : Diagnostics posés aux nouveau-nés issus des 3 groupes d'exposition (Aubagio® , IFN/AG ou non exposé)

Diagnostiques renseignés lors des hospitalisations de naissance NN (extrait)

DIAG	AUB A	INT AG	Aucu n
Z135			
1 Examen spécial de dépistage des affections des oreilles	21	313	1175
P008 Foetus et nouveau-né affectés par d'autres affections maternelles	6	47	158
P033 Foetus et nouveau-né affectés par un accouchement par extracteur pneumatique [ventouse]	3	33	84
P034 Foetus et nouveau-né affectés par un accouchement par césarienne	3	78	343
P025 Foetus et nouveau-né affectés par d'autres formes de compression du cordon ombilical	2	22	116
P032 Foetus et nouveau-né affectés par un accouchement par forceps	2	21	77
P050 Faible poids pour l'âge gestationnel	2	9	81
P071 Autres poids faibles à la naissance	2	21	79
B008 Autres formes d'infection due au virus de l'herpès	1	0	0
G258 Autres syndromes précisés extrapyramidaux et troubles de la motricité	1	0	0
P012 Foetus et nouveau-né affectés par un oligoamnios	1	2	19
P026 Foetus et nouveau-né affectés par des affections du cordon ombilical, autres et sans précision	1	12	25
P038 Foetus et nouveau-né affectés par d'autres complications précisées du travail et de l'accouchement	1	15	65
P040 Foetus et nouveau-né affectés par une anesthésie et par une analgésie de la mère, au cours de la grossesse, du travail et de l'accouchement	1	21	64
P041 Foetus et nouveau-né affectés par d'autres médicaments absorbés par la mère	1	17	37
P042 Foetus et nouveau-né affectés par le tabagisme de la mère	1	15	48
P051 Petite taille pour l'âge gestationnel	1	1	20
P052 Malnutrition du foetus, sans mention de léger ou petit pour l'âge gestationnel	1	0	0
P200 Hypoxie intra-utérine constatée pour la première fois avant le début du travail	1	4	21
P209 Hypoxie intra-utérine, sans précision	1	16	55
P211 Asphyxie obstétricale légère ou modérée	1	15	48
P599 Ictère néonatal, sans précision	1	9	52
P700 Syndrome de l'enfant dont la mère a un diabète de la grossesse	1	12	68
P711 Autres hypocalcémies du nouveau-né	1	2	12
P918 Autres affections cérébrales précisées du nouveau-né	1	0	0
Q210 Communication interventriculaire	1	0	2
Q530 Testicule en situation anormale	1	3	1
Q531 Cryptorchidie unilatérale	1	0	1
Q620 Hydronéphrose congénitale	1	1	7
Q668 Autres anomalies morphologiques congénitales du pied	1	1	3
Q680 Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoïdiens	1	1	2
R650 Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine infectieuse sans	1	0	2

défaillance d'organe				
Z112	Examen spécial de dépistage d'autres maladies bactériennes	1	2	9
Z130	Examen spécial de dépistage de maladies du sang, des organes hématopoïétiques et de certains troubles du système immunitaire	1	4	10
Z136	Examen spécial de dépistage des affections cardio-vasculaires	1	2	7
Z380	Enfant unique, né à l'hôpital	1	24	99
Z601	Difficultés liées à une situation parentale atypique	1	1	4
Z632	Difficultés liées à un soutien familial inadéquat	1	0	0
Z827	Antécédents familiaux de malformations congénitales et anomalies chromosomiques	1	0	1

C DEONTOLOGIE

Indiquer ci-dessous les résultats de l'analyse déontologique qui a permis d'identifier les participants à l'étude. Les DPI de chaque participant à l'étude seront annexés au rapport.

Les participants à l'étude n'ont pas de conflit d'intérêt en lien avec l'étude.

D IMPACT ET VALORISATION DE L'ETUDE

D.1 LISTE DES PUBLICATIONS

*Répertorier les publications résultant de cette étude. On suivra les catégories du tableau de la section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** en suivant les normes éditoriales habituelles.*

L'équipe projet souhaite écrire une publication scientifique internationale pour diffuser les résultats de l'étude SPAM auprès de la communauté neurologique internationale. Les résultats pourraient aussi être présentés en congrès, par exemple, aux Journées de Neurologie de Langue Française ou à l'international, lors du congrès ECTRIMS par exemple (European Congress for Treatment and Research in MS).

L'équipe attend la validation du rapport final par l'ANSM avant diffusion des résultats.

D.2 LISTE DES COMMUNICATIONS

Répertorier les participations aux congrès, conférences et colloques résultant des travaux effectués dans le cadre de cette étude.

Aucune à ce jour, en attente de validation par l'ANSM.

D.3 LISTE DES AUTRES ACTIONS DE VALORISATION

Répertorier les autres actions de valorisations, telles que par exemple le développement de nouveaux projets collaboratifs.

Aucune

Le coordonnateur du projet informera l'ANSM de toute publication postérieure à la transmission du rapport final. Un tiré à part des articles publiés sera également transmis.

E PERSONNELS AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Ce tableau récapitule l'ensemble des presonnels permanents et non permanents ayant participé à l'étude.

n°	NOM	Prénom	Unité de rattachement	Poste dans le projet (1)	Recruté sur les fonds ANSM (oui/non)	Date de dernière mise à jour de la DPI
1	LERAY	Emmanuelle	EHESP	PI	non	2017
2	OGER	Emmanuel	CHU Rennes	Expert	non	2017
3	POLARD	Elisabeth	CHU Rennes	Expert	non	2017
4	KERBRAT	Sandrine	CHU Brest	Ingénieur	oui	2017
5	BOTREL	Marie-Anne	CHU Rennes	Ingénieur	oui	2017
6	HAPPE	André	CHU Brest	Ingénieur	oui	2017
7	REILHAC	Astrid	EHESP	Interne en santé publique	non	2017
8	ROUX	Jonathan	EHESP	Doctorant	oui	2017
9	LAURENT	Marie-Christine	Extérieur	Expert	non	2017

(1) *Poste dans le projet : post-doc, ingénieur ou niveau ingénieur, technicien, vacataire, autre (préciser)*

F UTILISATION DE LA SUBVENTION ANSM POUR L'ETUDE

Il est attendu dans cette section le détail de l'utilisation de la subvention ANSM pour la réalisation de cette étude.

Poste de dépense	Subvention ANSM utilisée
Dépenses de personnel	€
Dépenses de fonctionnement	€
Dépenses d'équipement	€
Frais de gestion	€
Total	€

...détail par poste de dépense et justification

G VISA OBLIGATOIRE DU COORDONNATEUR

Visa obligatoire du coordonnateur du projet.

Fait à Rennes, le 22 décembre 2017

Signature et cachet du coordonnateur

