



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2016

N°

**LA BANQUE DE DONNEES BOURGUIGNONNE
DE SCLEROSE EN PLAQUES (EDMUS)**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 27 juin 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Nathalie DEHAN
Née le 17 août 1986
A Dijon



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2016

N°

**LA BANQUE DE DONNEES BOURGUIGNONNE
DE SCLEROSE EN PLAQUES (EDMUS)**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 27 juin 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Nathalie DEHAN
Née le 17 août 1986
A Dijon

UFR des Sciences de Santé

au 1er Mai 2016

Doyen :
 1er Assesseur :
 Assesseurs :

M. Frédéric HUET
 M. Yves ARTUR
 Mme Laurence DUVILLARD
 M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Charles	BENAIM	Médecine physique et réadaptation
			(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	BONITHON-KOPP	Thérapeutique
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Philippe	CAMUS	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Maurice	GIROUD	Neurologie
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	HILLON	Thérapeutique
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Denis	KRAUSE	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Philippe	MAINGON	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Eric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	TEYSSIER	Génétique moléculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGES	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE D'URGENCE

M.	Bruno	MANGOLA	(du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	-------------------------------

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	ROMANET	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	PECHINOT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	MARTIN	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Patricia	MERCIER	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Catherine	AUBRY	Médecine Générale
M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire
Mme	France	MOUREY	Sciences et techniques des activités physiques et sportives

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président et Directeur de Thèse

M. Thibault MOREAU, PU-PH de Neurologie au CHU de Dijon, 1 Bd
Jeanne d'Arc, 21000 Dijon

Membres

M. Maurice GIROUD, PU-PH de Neurologie au CHU de Dijon

M. Yannick BEJOT, PU-PH de Neurologie au CHU de Dijon

Mme Sandrine MILLOT, ancienne PH de Neurologie au CHU de Dijon

REMERCIEMENTS

particuliers à :

- ✚ Pr MOREAU pour la mise à disposition de la banque de données, ses commentaires constructifs lors de la rédaction ; et l'enseignement de ses compétences
- ✚ Gaëlle ROMAIN pour son investissement dans la mise en forme des données statistiques
- ✚ Sandrine MILLOT pour son soutien dans mes projets et ses grandes qualités humaines
- ✚ Pr BEJOT et GIROUD pour leur implication dans l'enseignement de la neurologie
- ✚ Agnès FROMONT pour son apprentissage rigoureux de la neurologie inflammatoire et son implication
- ✚ Martine LEMESLE-MARTIN pour sa gentillesse, sincérité et ses nombreuses compétences transmises
- ✚ Eric MANCEAU pour sa bonne humeur permanente et communicative
- ✚ Pauline SABOT pour sa gentillesse et sa spontanéité
- ✚ Véronique DARMENCY pour ses grandes qualités, dont celle de m'avoir transmis sa passion pour la Neuropédiatrie
- ✚ Yves LAURENT pour ses nombreuses qualités humaines et professionnelles ayant renforcé ma passion pour la médecine ; ainsi qu'à son équipe formidable
- ✚ Angélika DEHAN pour son soutien durant mes études
- ✚ Claude MARTIN, Anne-Karine DEHAN pour leurs encouragements et leurs valeurs rappelées dans les moments difficiles
- ✚ Sylvaine BERTRAND pour son soutien, ainsi que l'exemple humain et artistique qu'elle représente
- ✚ Lionel RENARD, Stéphanie MUTHELET pour leurs précieux encouragements et leur positivisme
- ✚ Toutes les autres personnes, amis et professionnels ayant permis la réalisation de ce travail ; et ceux qui font de la Médecine une grande expérience sincère et humaine au quotidien

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque"

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	13
1) Généralités	14
1.1) Epidémiologiques.	14
a) Prévalence, incidence	
b) Mortalité	
c) Coût socio-économique	
d) Facteurs de risque	
1.2) Physiopathologiques	20
1.3) Cliniques et évolutives	23
1.4) Thérapeutiques	29
a) Formes rémittentes récurrentes et secondairement progressives	
b) Formes primitives progressives	
c) Traitement symptomatique	
2) Critères diagnostiques	34
3) Base de données EDMUS : présentation	39
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	40
1) Primaires	41
2) Secondaires	41
III. MATERIEL ET METHODES	42
1) Sujets inclus	43
2) Données collectées	44
3) Echelles utilisées	46
4) Analyse statistique	49
IV. RESULTATS	50
1) Caractéristiques globales de la population	51
1.1) Age, forme clinique de SEP	51
1.2) Période, suivi	52
2) Descriptif de la population	53
2.1) Par sexe	53
2.2) Par période au début de la maladie	53
2.3) Par forme clinique initiale de SEP	54

3) Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie à début rémittent	58
3.1) Délai entre début de la maladie et deuxième poussée	58
3.2) Délai entre début de la maladie et forme secondairement progressive	
3.3) Délai entre début de la maladie et score DSS 3-4	58
3.4) Délai entre début de la maladie et score DSS 6	59
3.5) Délai entre début de la maladie et score DSS 7	59
4) Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie primitivement progressive	65
4.1) Délai entre début de la maladie et score DSS 6	65
4.2) Délai entre début de la maladie et score DSS 7	65
V. DISCUSSION	68
VI. CONCLUSION	75
VII. BIBLIOGRAPHIE	78

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

<u>✚ Schéma 1 : Taux d'incidence de SEP ajusté sur l'âge par latitude, dans 38 études d'incidence</u>	15
<u>✚ Schéma 2 : Etapes dans la pathogenèse de la lésion de sclérose en plaques dans le SNC</u>	22
<u>✚ Schéma 3 : Différentes formes cliniques évolutives de SEP</u>	23
<u>✚ Schéma 4 : Classification clinique des formes de sclérose en plaques</u>	25
<u>✚ Table 1 : Critères de Poser</u>	35
<u>✚ Table 2 : Critères de Barkhof</u>	35
<u>✚ Table 3 : Critères de McDonald 2001</u>	36
<u>✚ Table 4 : Critères de Swanton</u>	37
<u>✚ Table 5 : Critères révisés de McDonald 2010</u>	38
<u>✚ Table 6 : Echelle EDSS</u>	47
<u>✚ Table 7 : Echelle EGS</u>	46
<u>✚ Schéma 5 : Flowchart de la population, répartition par forme initiale de la maladie</u>	51
<u>✚ Schéma 6 : Répartition par âge de la population étudiée</u>	51
<u>✚ Schéma 7 : Répartition de la population par période de début de la maladie</u>	52
<u>✚ Schéma 8 : Répartition de la population par délai de la dernière information clinique</u>	52
<u>✚ Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques par sexe</u>	55
<u>✚ Tableau 2 : Caractéristiques clinico-démographiques par période au début de la maladie</u>	56

<u>✚ <i>Tableau 3</i> : Caractéristiques démographiques selon la forme clinique initiale de SEP</u>	47
<u>✚ <i>Courbe et tableau 4</i> : Estimation du temps médian d'apparition de la deuxième poussée (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508</u>	60
<u>✚ <i>Courbe et tableau 5</i> : Estimation du temps médian de progression vers une forme SP (Kaplan-Meier) chez les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508</u>	61
<u>✚ <i>Courbe et tableau 6</i> : Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 3 et 4 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508</u>	62
<u>✚ <i>Courbe et tableau 7</i> : Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 6 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508</u>	63
<u>✚ <i>Courbe et tableau 8</i> ; Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 7 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508</u>	64
<u>✚ <i>Courbe et tableau 9</i> : Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 6 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients ayant présenté une SEP d'emblée progressive et du Hazard Ratio (Cox), n = 202</u>	66
<u>✚ <i>Courbe et tableau 10</i> : Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 7 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients ayant présenté une SEP d'emblée progressive et du Hazard Ratio (Cox), n = 202</u>	67

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD 30 : Affections de Longue Durée (liste de 30)

CD4+/CD8+ : Lymphocyte portant un Cluster de Différenciation 4 ou 8

CD40L : Ligand du récepteur lymphocytaire CD40

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EBNA : Epstein-Barr Nuclear Antigen

HLA : Human Leucocyte Antigens

HSV : Herpes Simplex Virus

IgG : Immunoglobuline de type G

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JC virus : John Cunningham virus

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

NK : Natural Killer

Q1 : premier quartile : $\geq 25\%$ des valeurs étudiées $\leq Q1$

Q3 : troisième quartile : $\geq 75\%$ des valeurs étudiées $\leq Q3$

STD : Standard Deviation

vs : versus

VZV : Varicella-Zoster Virus

I. INTRODUCTION

1) Généralités

1.1) Epidémiologiques

La sclérose en plaques (SEP), maladie démyélinisante du système nerveux central d'étiologie encore non élucidée, représente la première cause de handicap neurologique non-traumatique parmi la population jeune active (1).

Cette maladie atteignant environ 2 millions d'individus dans le monde, d'âge jeune (20-40 ans) et souvent actifs ; présente des conséquences socio-économiques majeures à l'échelle individuelle et générale (Santé Publique).

a) Prévalence, incidence

- Dans le monde

- La prévalence est variable dans le monde, avec des zones de faible prévalence décrites en Chine (1,39/100 000 habitants) (2), à des zones de forte prévalence (298,3/100 000 habitants au Canada, Saskatoon) (3). La pathologie est globalement plus présente dans les populations d'Europe et Amérique du Nord que d'Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est.

Il est à noter l'usage de critères diagnostiques différents selon les périodes, et une sous-estimation possible des données liée à un sous-diagnostic de la pathologie ; rendant les comparaisons difficiles entre les pays et les époques. On note également l'accès inégal à l'IRM dans les différentes régions du monde.

Une méta-analyse récente retrouve en effet une prévalence de SEP significativement associée à la latitude des zones étudiées (Australasie, Amérique du Nord, Atlantique, Europe centrale et de l'Ouest, Royaume Uni). Cependant, on retrouve un gradient de latitude inverse dans les régions Atlantique Nord, scandinaves et italiennes (4) avec dans la région italienne un gradient similaire au reste de l'Europe après ajustement sur la fréquence des types d'allèles HLA-DRB1 (développé dans la partie : Facteurs de risque génétiques).

- L'incidence est également variable dans le monde, avec une tendance globale à l'augmentation au cours du temps. Le taux d'incidence est plus élevé chez les femmes, et ce ratio femmes/hommes augmente également au fil des époques (estimé à 1,4 en 1955, puis à 2,3 en 2000) (5).

Le taux d'incidence augmente avec la latitude géographique, dans les deux sexes, comme il est exposé dans le graphique suivant :

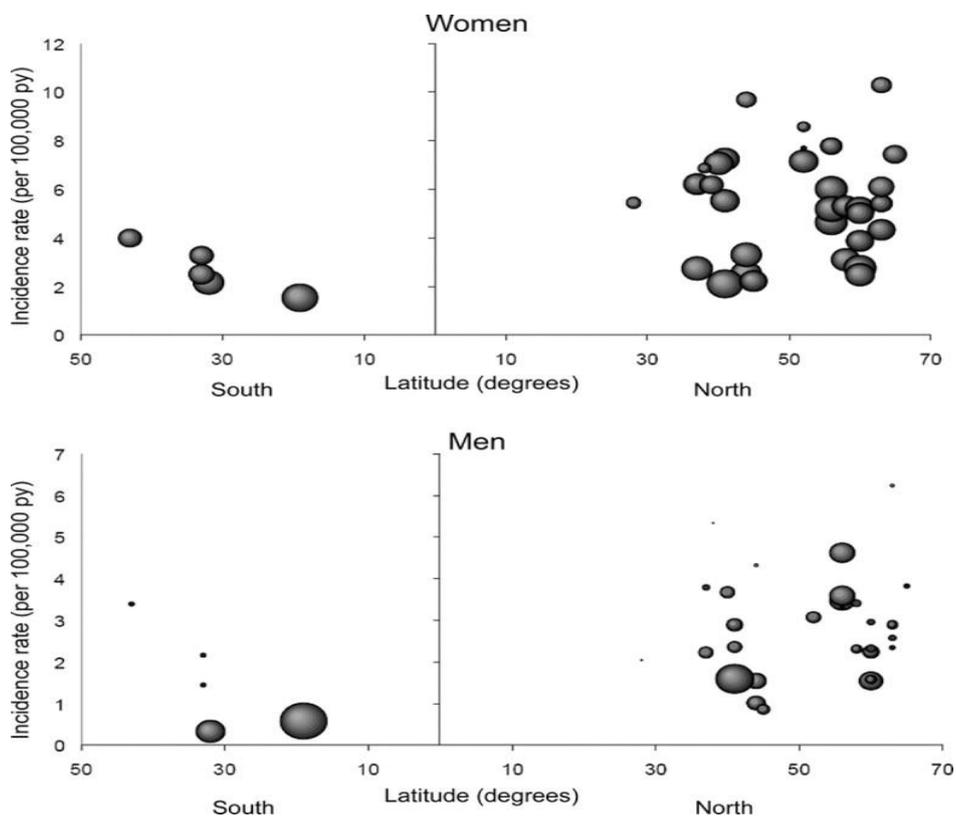


Schéma 1 : Taux d'incidence de SEP ajusté sur l'âge par latitude, dans 38 études d'incidence (5)

Dans les années 70, on retrouve des régions de faible taux d'incidence ajusté sur l'âge comme en Australie : 1,5/100 000 femmes/an (0,6 chez les hommes) (6) à des zones géographiques de plus forte incidence, comme au Danemark : 5,2/100 000 femmes et 3,6 chez les hommes (7).

Une augmentation de l'incidence est observée au cours du temps en Colombie britannique notamment, entre 1986 et 2000, avec un taux ayant presque triplé chez les femmes ; et une incidence ayant doublé parmi la population immigrée d'origine asiatique (8). Il a été en effet observé que les personnes ayant migré avant l'âge de 15 ans développaient le même risque de déclarer une SEP que la population de leur nouveau lieu de vie (9,10).

Il existe des disparités dans l'incidence de la maladie, non attribuables aux flux migratoires ni à la latitude des régions géographiques.

On retrouve des régions présentant un taux d'incidence important, comme en Sicile : 9,2/100 000 habitants (11) avec des chiffres parfois très élevés comme à Linguaglossa (18,2/100 000) (12), se référant probablement à un groupe isolé de cas au niveau spatio-temporel. L'incidence importante notée dans cette zone centrale de Sicile relativement isolée pourrait selon les auteurs, s'expliquer par des raisons génétiques, alors que les régions côtières bénéficieraient de l'effacement de cette influence génétique, du fait des interactions avec d'autres populations.

On retrouve en effet une faible incidence de cas sur l'île voisine, à Malte où l'incidence était relevée à 0,8/100 000 habitants dans les années 90 (13).

- En France

- Le 31 décembre 2012, la prévalence était estimée à 151,2/100 000 habitants (données du système d'information de l'assurance maladie français : SNIIRAM, couvrant 98,7% de la population française) ; soit 99 123 personnes atteintes.

Il existe également au sein de notre pays des disparités, avec des régions plus touchées par la maladie (Picardie, Lorraine, Alsace) que d'autres (Poitou-Charentes, Languedoc-Roussillon par exemple).

La répartition par sexe montre une prédominance féminine (sex ratio : 2,37), soit 210/100 000 femmes et 88,7/100 000 hommes (14).

- L'incidence évaluée entre 2001 et 2007 montre un taux de 7,6 à 8,8/100 000 habitants ; avec des taux également plus importants dans le Nord-Est du pays ; et plus bas sur la côte Atlantique, les Alpes et de part et d'autre du Rhône (15).

b) Mortalité

La SEP réduit l'espérance de vie des sujets atteints. Dans une étude française récemment réalisée, on note une réduction significative de l'espérance de vie (d'environ 7 ans) (16).

Il est également observé que les SEP de début progressif présentent un taux de mortalité et un excès de mortalité plus élevé que les SEP de début rémittent (16), cependant un âge moyen de décès identique (17).

La principale cause de décès chez les patients atteints de SEP est respiratoire (47,5%), les causes cardio-vasculaires sont à l'origine de 16% des décès (avec une prédominance masculine) (18). Les décès de cause cardio-vasculaire, respiratoire et infectieuse sont plus représentés dans la population atteinte de SEP que dans la population générale (19).

A noter une incidence plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque (IC) dans cette population (20), avec un ratio du taux d'incidence plus élevé entre 1,23 (AVC) et 1,53 (IC), se maintenant au cours du temps (2 à 30 ans de suivi) (21).

Le taux de mortalité associée au suicide dans la SEP semblait augmenté dans la population de patients SEP, avec un risque allant jusqu'à 7,5 fois (22), cependant on ne retrouve plus cette tendance dans des études récentes avec de chiffres moins élevés voire non significatifs (18,23,24). Il est à noter des différences de représentation du suicide dans différentes cultures pouvant induire un biais dans le recueil des données.

Le risque de développer un cancer parmi les patients atteints de SEP est développé dans une revue systématique récente (25). Il semblerait que le risque de développer un cancer (toutes localisations confondues) soit plus faible que celui de la population générale dans la plupart des études (26–28), mais avec des résultats contradictoires (29).

On assiste actuellement à un allongement de l'espérance de vie chez les patients atteints dans les pays développés, ainsi qu'à une diminution de la mortalité. L'augmentation de prévalence de la maladie mène donc à des dépenses sanitaires croissantes (30).

c) Coût socio-économique

Les coûts liés à la SEP peuvent être de différents types (31) :

- coûts corporels directs médicaux (contacts médicaux, hospitalisations, examens, traitements, aides fonctionnelles, soins de longue durée), et non médicaux (changement de voiture, logement ; transports ; soins professionnels ou non)
- coûts corporels indirects : perte ou changement d'emploi, perte de revenus
- coûts incorporels : douleur stress, souffrance, impact sur la qualité de vie des proches.

Les coûts directs liés à la SEP étaient inférieurs aux coûts indirects avant l'introduction des traitements par interféron (32).

En France, on estime les coûts directs à 469 millions d'euros en 2004, soit 9 506 euros par patient et par an, avec la plus grande partie consacrée aux médicaments (44,5%), puis aux hospitalisations (27,9%) (33).

Les coûts indirects ont représenté cette année une somme de 32 millions d'euros pour les indemnités journalières, et 84 millions pour les pensions d'invalidité. La SEP constitue en effet une cause fréquente d'arrêt de travail, et d'invalidité.

L'inclusion de la SEP dans l'ALD 30 (soit les 30 affections de longue durée dont les soins associés sont pris en charge financièrement à 100%) permet la simplification des démarches de remboursement des soins ; du fait de leur multiplicité, surtout lors des stades évolués de la maladie (traitements de fond coûteux, anti-spastiques, orthèses fonctionnelles, examens biologiques et d'imagerie, hospitalisations itératives pour poussées, séjours réguliers en rééducation).

Le changement de vie induit par l'incapacité, puis le handicap éventuel entraînent des coûts corporels et incorporels, dont le patient souvent jeune et actif doit tenir compte dans ses projets de vie.

d) Facteurs de risque

L'origine de cette pathologie demeure inconnue ; cependant des facteurs de risques sont retrouvés, pouvant être de nature génétique ou environnementale.

- **Génétiques**

La concordance de la SEP chez des jumeaux monozygotes est évaluée à environ 25% et < 5% chez des jumeaux dizygotes (34,35). On estime la probabilité de développer une SEP de 20 à 50 fois supérieure (2 à 5%) chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de SEP (36).

Parmi les variants initialement incriminés, plusieurs allèles associés au système HLA (antigènes de surface des leucocytes) ont été associés aux variations en fréquence et en gravité de la maladie dans certaines populations (37–39).

Depuis, les variants alléliques du système HLA ont été largement étudiés ; il apparaît que le type DRB1*15:01 soit associé à un risque majoré de développer la maladie dans les populations européennes. Alors qu'en Sicile où la prévalence de la maladie est forte, l'allèle DRB1*04:05 semble associé à la maladie (40), et également chez les afro-américains (41); on retrouve cet allèle dans un variant de la maladie moins sévère en Asie (42). Les variants paraissant le plus fortement associés à une prédisposition à la maladie sont les suivants : HLA-DRB1*15:01 ~ DQA1*01:02 ~ DQB1*06:02 (43).

De même, certains génotypes de récepteur à la vitamine D semblent avoir un rôle chez les patients présentant l'allèle DRB1*15 ; montrant l'association gène-environnement dans la pathologie (44) ; cependant le rôle du polymorphisme de ce récepteur est controversé (45,46).

Le gène des récepteurs KIR des lymphocytes NK est également suspecté comme potentiel facteur prédisposant et protecteur dans la sclérose en plaques (43), sans confirmation récente.

Grâce aux études des GWAS (Genome-Wide Association Studies), plus de 200 variants géniques ont été associés à une susceptibilité à développer une SEP, dont plus de 110 variants en dehors du système HLA (47,48).

- **Environnementaux**

De nombreuses études traitent des divers facteurs de risque environnementaux de développer la maladie (bactéries, virus, sédentarité, climat...)

Parmi celles-ci, la vaccination ayant fait l'objet de nombreux débats mais n'est pas retrouvée significativement liée aux différents vaccins initialement incriminés (contre l'hépatite B et le papillomavirus humain notamment). Il semblerait que le développement d'une maladie démyélinisante du SNC dans les suites d'une

vaccination chez les patients plus jeunes soit l'expression d'une maladie infraclinique précessive (49).

L'obésité a également été l'objet de nombreuses études. Le surpoids dans la jeunesse semble être un facteur de risque de déclencher plus rapidement la maladie (50–52).

Le stress apparaît de façon controversée comme un facteur de risque de développer la maladie. Il a été observé un risque accru de déclencher la maladie dans les années (ou une poussée dans les semaines) suivant l'événement de vie stressant malgré une hétérogénéité dans la méthodologie des études d'une revue systématique d'Artemiadis et al. (53). Il a été également montré qu'un conflit ou un changement de vie seraient à l'origine du développement lésions cérébrales prenant le Gadolinium à l'IRM cérébrale 8 semaines plus tard (54).

Cependant, les résultats diffèrent dans une récente étude abordant les événements de vie majeurs, ces derniers ne semblant pas augmenter le risque de développer la maladie (55). Le faible niveau de résistance au stress pendant la jeunesse ne représenterait pas non plus un facteur de risque de SEP, selon Gunnarsson et al. (56).

Le taux de 25-hydroxy-vitamine D plasmatique apparaît comme inversement corrélé au risque d'être atteint d'une SEP, notamment avant l'âge de 20 ans (57,58). De même, un taux plus bas serait corrélé à l'activité et la maladie et inversement corrélé à la gravité de la maladie (59).

Concernant le tabagisme, il existerait un risque augmenté de SEP que la consommation soit active OR = 1,6 ou sevrée depuis moins de cinq ans OR = 1,5 (60). Le tabagisme passif pendant l'enfance exposerait également l'enfant à un risque majoré de développer une sclérose en plaques (61).

Nous retiendrons finalement dans une récente méta-analyse (62), la présence de trois facteurs environnementaux apparaissant comme facteurs de risque de SEP avec une forte association : le tabagisme avec un odds ratio (OR) = 1,52, la présence d'une IgG anti-EBNA avec un OR = 4,46 et la présence d'une mononucléose infectieuse (OR = 2,17). Le rôle des différents virus dans la physiopathologie de l'affection a été étudié (63), et il n'est cependant pas connu le mécanisme exact de l'interaction entre l'infection par le virus d'Epstein-Barr et le développement de la sclérose en plaques.

1.2) Physiopathologiques

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune affectant le système nerveux central (SNC) exclusivement, dont la cible première est la myéline (64–66).

Dans les formes initialement rémittentes de la maladie, un phénomène inflammatoire est observé, d'abord « explosif » et focal pendant la phase rémittente, puis diffus et mal compartimenté pendant la phase progressive (67–69). Une atteinte axonale existe de façon concomitante, évoluant peu à peu (70–72).

Parallèlement à cette attaque immunologique s'installent des mécanismes de réparation, en particulier de remyélinisation (par des phénomènes d'origine endogène médiés par des effecteurs cellulaires et solubles) pouvant aboutir au rétablissement de l'influx nerveux (73–75).

L'existence de deux facteurs de risque (environnementaux et génétiques) et leur implication exacte dans le développement de la maladie n'est pas connu. Cependant, le mimétisme moléculaire des séquences peptidiques des agents infectieux, avec des auto-antigènes, et l'activation des lymphocytes T autoréactifs via les cellules présentatrices d'antigènes ont été évoqués comme hypothèses dans la physiopathologie de l'affection (36,76).

La lésion créée dans le SNC par des facteurs intrinsèques et extrinsèques (virus) entraînerait une fuite de protéines spécifiques, à l'origine du recrutement des lymphocytes périphériques vers le SNC. Cela aboutirait à un relargage de cytokines pro-inflammatoires, à l'origine des lésions du SNC (77).

Dans le mécanisme inflammatoire à l'origine de la lésion de substance blanche, on retrouve une activation des lymphocytes T régulant positivement leurs molécules de surface ($\alpha 4$ -intégrines), interagissant avec les molécules de surface endothéliales (VCAM). Cela permet leur pénétration dans le SNC par la barrière hémato-encéphalique (*schéma 2*). Les lymphocytes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires activant la microglie. Cette dernière associée aux macrophages activés, sécrète des chémokines, qui vont également activer les lymphocytes T (77–80).

On observe la présence des cellules CD4⁺ et CD8⁺ au sein des lésions cérébrales, et il est possible que la migration des lésions CD8⁺ précède celle des CD4⁺ dans des modèles spécifiques de souris EAE (Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale), mais nous ne connaissons pas l'implication exacte de chaque type cellulaire dans la formation de la lésion (81).

Le rôle du lymphocyte B a également été étudié, il semble qu'il soit :

- celui de cellule présentatrice d'antigènes aux lymphocytes T auto-réactifs
- de sécréter les immunoglobulines après transformation en plasmocyte, permettant la phagocytose par les macrophages et l'activation des lymphocytes T (77)
- d'activer les lymphocytes T par la sécrétion d'interleukine (IL) -6, de TNF (Tumor Necrosis Factor) et lymphotoxine (82)

- régulateur dans l'inflammation (via la sécrétion d'interleukines au rôle anti-inflammatoire : IL-10, IL-35). Ce rôle régulateur passerait également expérimentalement par la présence d'IL-21 et des interactions avec les lymphocytes T (CD40/CD40L) (83)

Les thérapeutiques visant la déplétion lymphocytaire B paraissent donc intéressantes dans la pharmacopée actuelle et à venir (84).

Nous ne connaissons actuellement pas les cibles des anticorps constituant les bandes oligoclonales retrouvées dans le LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) des patients atteints de SEP (85), les principales cibles étudiées étant la protéine MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), les canaux KIR4.1 (Inward-Rectifying Potassium Channel), la neurofascine et contactine 2, etc (77,82). Il est plus récemment décrit le rôle des anticorps anti-sulfatides/lipides de la myéline (86,87).

Sur le plan anatomopathologique, on assiste d'abord à des lésions de démyélinisation (avec des axones préservés, relativement à la myéline), puis une remyélinisation, et enfin à une gliose astrocytaire.

La démyélinisation ne concerne pas que la substance blanche, mais atteint également la substance grise corticale au début de l'atteinte clinique dans les formes rémittentes (88,89), et également les formes progressives (cortex frontal, temporal, insulaire, cingulaire, cérébelleux (90). Une forte charge lésionnelle corticale serait associée à une évolution vers l'atrophie corticale et une dysfonction cognitive plus marquées (91).

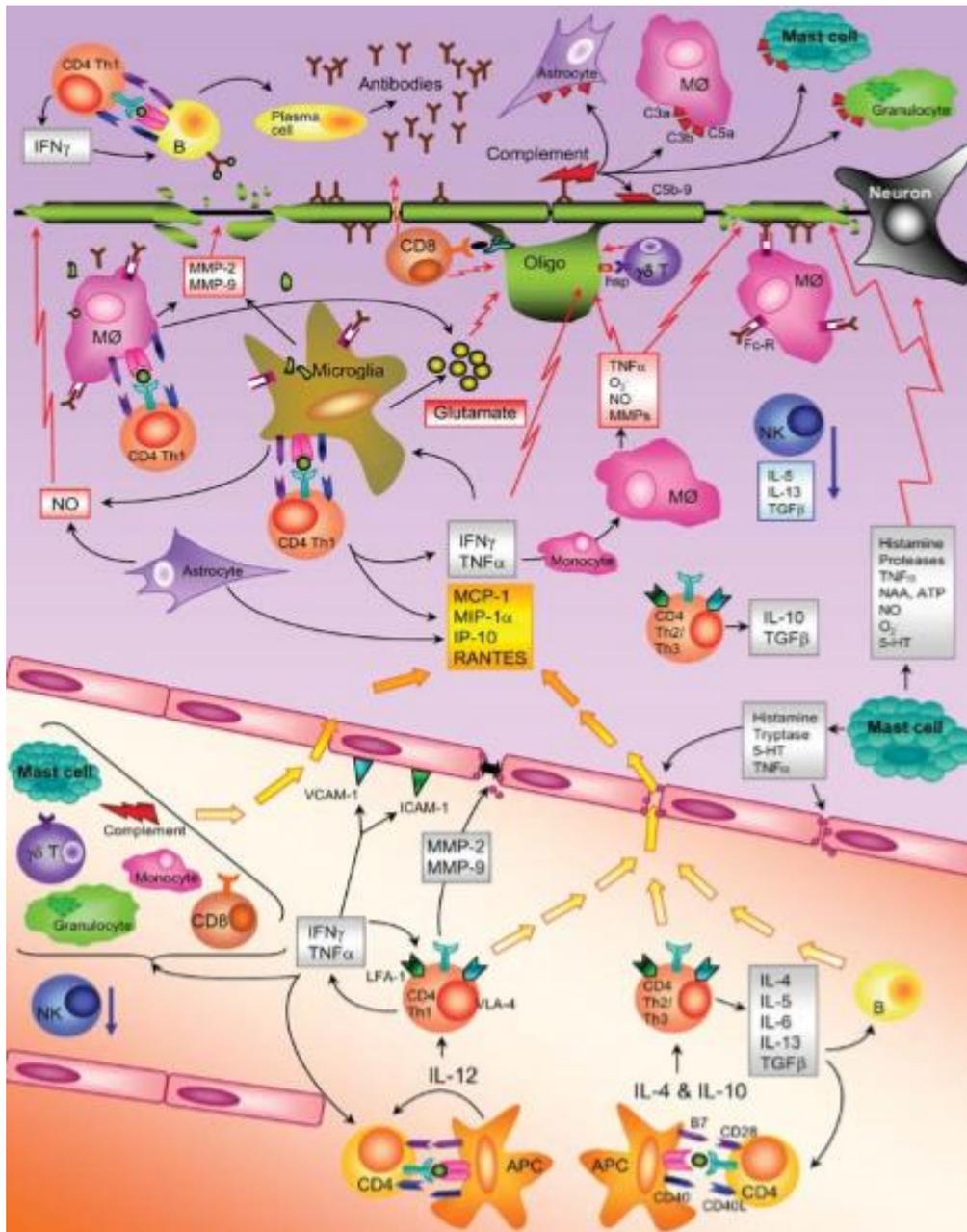


Schéma 2 : Etapes dans la pathogenèse de la lésion de sclérose en plaques dans le SNC (36)

1.3) Cliniques et évolutives

Il existe deux phénomènes évolutifs dans la SEP : la poussée et la progression.

La poussée se définit comme l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants (en quelques heures ou jours), pendant plus de 24 heures, en dehors de tout contexte fébrile. Il faut que le début d'une poussée soit espacé de l'autre d'au moins 30 jours afin de dire qu'il s'agit de deux poussées distinctes.

La progression représente l'aggravation des signes neurologiques durant au moins 6 mois.

Les premiers signes neurologiques rapportés par le patient sont représentés par un déficit moteur, un déficit ou des signes subjectifs sensitifs, une névrite optique, une diplopie, ou des vertiges pour les principaux signes (92).

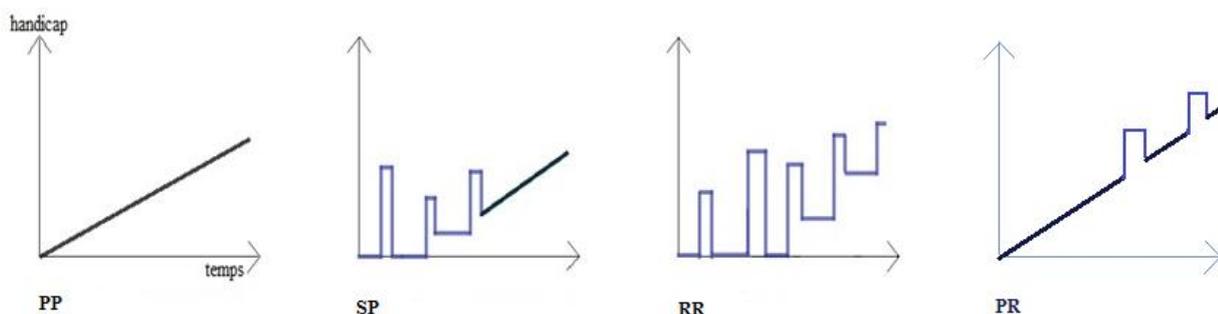
a) Classification

En 1996, les formes cliniques de sclérose en plaques ont été décrites de façon consensuelle afin de permettre un diagnostic identique dans les différentes zones géographiques, entre les praticiens et chercheurs. Ces critères ont été rapidement adoptés dans la communauté médicale et scientifique (93,94).

Cette classification proposait quatre types de SEP selon l'évolution clinique :

- rémittent-récurrent (RR)
- secondairement progressif (SP)
- primitivement progressif (PP)
- progressif avec poussées (PR)

Schéma 3 : Différentes formes cliniques évolutives de SEP



La forme PR représentait la nouvelle dénomination d'un groupe de patients, débutant leur maladie de façon progressive, avec des poussées surajoutées (93).

Ainsi on retrouve une majorité des patients présentant une poussée comme manifestation initiale de la maladie (80 à 85% des cas) (95,96), avec cependant une évolution fréquente vers une forme SP, celle-ci étant dépendante de la durée de suivi

(plus de 50% des patients après 10 ans d'évolution, et plus de 80% des patients après 25 ans de suivi) (92,97).

Parmi les patients atteints d'une forme d'emblée progressive (15%), environ 28% présentent des poussées surajoutées (dont la moitié dans les 10 premières années d'évolution), avec une bonne récupération clinique de ces dernières, et une évolution vers le handicap identique aux formes PP (98,99).

Des déterminants de l'activité de la maladie ont également été proposés, avec la réserve d'éviter leur utilisation seuls, dans un but thérapeutique. Il est également rappelé les précautions dans l'utilisation de ces termes en présence des patients et leurs proches, évitant ainsi toute stigmatisation.

Il s'agit des formes de SEP :

- « bénignes », présentées par les patients sans aucune altération fonctionnelle de leurs paramètres neurologiques, après 15 ans d'évolution.
- « malignes », relatives à une évolution rapide de la maladie, menant à une incapacité significative dans plusieurs paramètres neurologiques ; ou à un décès relativement rapide après le début de la maladie.

En 2013, ces critères ont été révisés, avec l'apparition de nouvelles définitions :

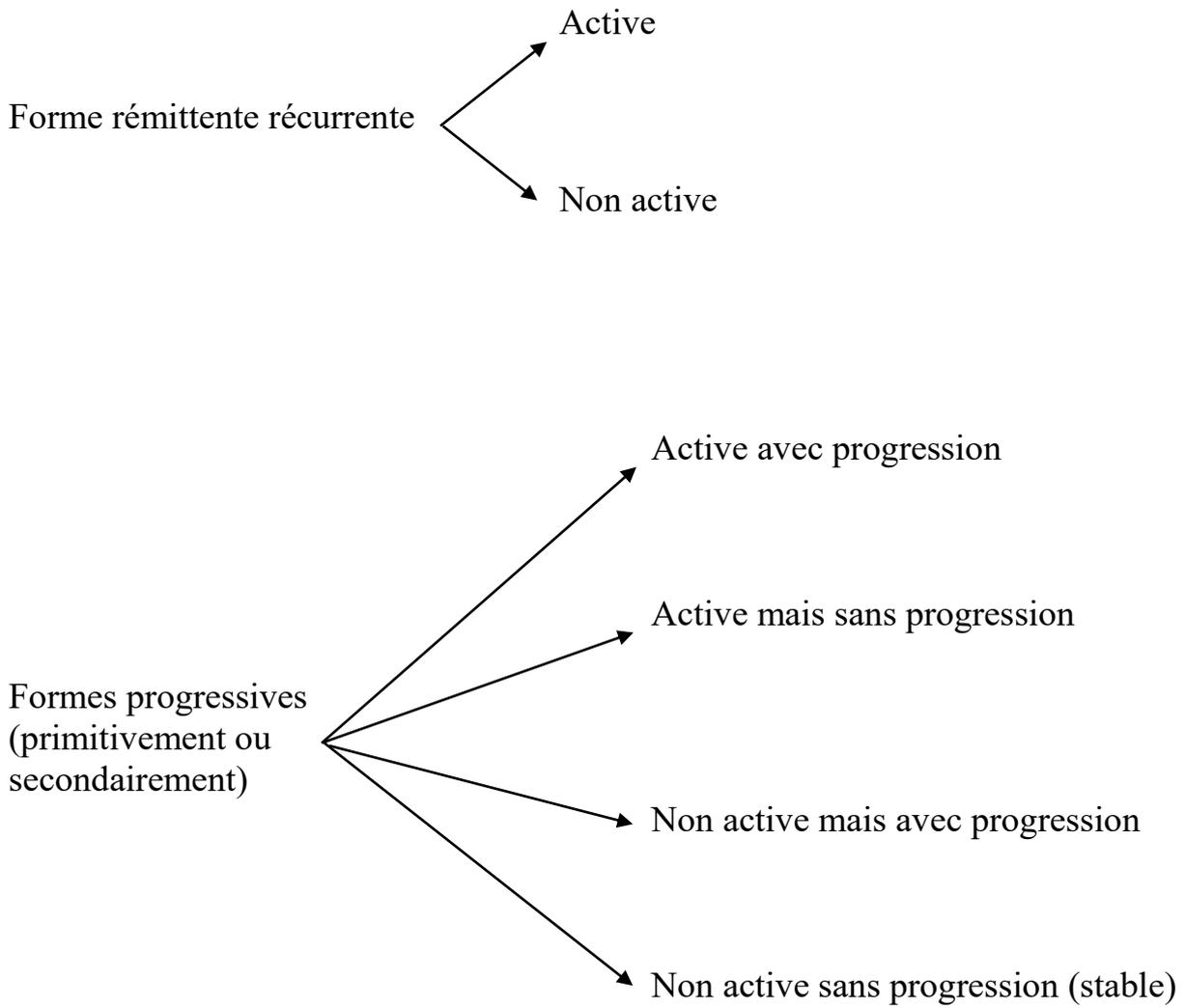
- Le syndrome cliniquement isolé, représenté par un début clinique et des signes de démyélinisation évoquant une SEP, mais sans les critères de dissémination temporelle nécessaires au diagnostic.
- Le syndrome radiologiquement isolé, caractérisé par la découverte fortuite d'images évocatrices de lésions de SEP, cependant sans signe clinique associé.

L'évaluation de l'activité de la maladie est proposée annuellement (examen clinique et imagerie cérébrale dans les formes rémittentes, examen clinique seul dans les formes progressives). Lublin et al. définissent ainsi les formes « actives » (présentant des signes d'activité clinique ou à l'IRM) des formes « non actives », ou « indéterminées » (non évaluées). La forme « PR » n'existe donc plus, remplacée par les formes PP actives et inactives.

L'évaluation de la progression de la maladie est également proposée sur des critères clinico-radiologiques de l'année précédente. Ainsi on parlera de forme « avec progression » ou « sans ».

Enfin, le terme de progression est réservé aux formes progressives ; celui d'« aggravation » semblant plus adapté aux formes rémittentes. Aussi, la persistance du même score EDSS (pendant 3 à 6 mois) devrait à présent être qualifiée de « confirmée » (*confirmed*) et non « irréversible » (*sustained*), du fait des possibles modifications de certains paramètres neurologiques au sein du même score, et au cours du temps.

Schéma 4 : Classification clinique des formes de sclérose en plaques (94)



b) Pronostic

• Pronostic fonctionnel

Excepté les cas de formes « bénignes » de la maladie, la sclérose en plaques évolue à plus ou moins long terme vers le handicap physique. Ce dernier est évalué en pratique courante par l'échelle DSS de Kurtzke (cf infra).

Ainsi, dans la sclérose en plaques toutes formes cliniques confondues, il a été estimé des délais médians d'environ :

- 8 ans pour l'atteinte d'un handicap modéré dans un paramètre neurologique fonctionnel sans limitation de la marche (score DSS 3 confirmé) (92,100)
- 15 ans à 20 ans pour l'utilisation d'une canne (DSS 6 confirmé) (92,101)
- 30 ans pour l'utilisation du fauteuil roulant (DSS 7 confirmé) (101)
-

Les délais d'évolution vers de forts niveaux de handicap (DSS 6 et 7) sont retrouvés significativement plus courts chez les hommes, les patients présentant un âge de début de la maladie plus tardif, et ceux présentant une forme primitivement progressive dans plusieurs grandes cohortes (95,96,100–104). Une récupération incomplète après la première poussée est également prédictive d'une évolution plus rapide vers le handicap (95,100,101,104,105).

L'influence du nombre de poussées dans l'évolution vers le handicap a été étudiée, il apparaît en effet qu'un nombre important de poussées dans les premières années de maladie laisse présager une évolution plus rapide vers le handicap (100,101,104,106–108). Il est à noter que les poussées s'espacent avec le temps (109–111).

Le rôle du délai entre des deux premières poussées de SEP a été également étudié, avec un délai inversement corrélé à l'évolution vers le handicap (97,101,104–106,112), et vers une forme SP (97,104).

La localisation de la poussée initiale a été discutée, et il apparaît qu'une névrite optique isolée lors de la première poussée soit de meilleur pronostic qu'une atteinte d'autres localisations (95,101,102,113). Une atteinte initiale du tronc cérébrale serait, elle, plutôt un facteur défavorable (97,102). Le rôle pronostic d'une atteinte polysymptomatique (versus monosymptomatique) dans les maladies à début rémittent a montré des résultats contradictoires (95–97,104,108).

La présence d'anomalies à l'IRM initiale est retrouvée significativement associée à une progression d'un SCI (Syndrome Cliniquement Isolé) vers une sclérose en plaques, et un grand nombre de lésions serait corrélé à l'évolution vers le handicap (113–117).

Concernant les SCI, ils seraient les prémices d'une SEP cliniquement définie dans 63% des cas sur une cohorte de suivi moyen sur 20 ans (117). Les facteurs prédictifs associés à cette évolution en analyse multivariée seraient un âge jeune lors du SCI, la présence de lésions à l'IRM cérébrale initiale et la présence de bandes oligoclonales à la ponction lombaire (113).

L'évolution d'une forme primitivement rémittente vers une forme secondairement progressive est un événement craint des patients et soignants du fait de l'absence de thérapeutique efficace associée à ce mode évolutif, et l'aggravation irréversible et progressive du handicap qu'il représente. Ce délai médian est estimé à 24 ans dans les données nationales récentes (OFSEP 2015), intégrant les patients ayant bénéficié d'un traitement de fond de la SEP.

Aussi les facteurs pronostiques de cette évolution ont été étudiés. Le nombre de poussées précédant l'évolution progressive de la maladie ne semble pas être en lien avec cette évolution (118), néanmoins un plus grand nombre de poussées dans les cinq premières années de maladie serait significativement associé à cette évolution (104,108). Un plus grand nombre de poussées pendant la phase rémittente de la maladie serait corrélé à l'évolution vers le handicap, une fois la phase progressive débutée (97).

Alors que l'atteinte clinique initiale de plusieurs systèmes neurologiques (pyramidal, sensitif, cérébelleux, tronc cérébral, visuel ou autre) apparaît comme un facteur de risque évolutif vers une forme SP (104,106,118) ; de façon cependant controversée (97,108), le sexe féminin est associé à une évolution plus longue vers ce phénomène (97), de façon controversée (108). Le niveau de récupération clinique après la première poussée influencerait l'évolution vers une forme secondairement progressive (104) cependant avec des résultats contradictoires (118).

Les patients présentant une forme d'emblée progressive de la maladie commencent leur maladie à un âge moyen plus avancé (environ 38,5 ans) (100,118,119) que les patients présentant une SEP d'emblée rémittente : environ 29 ans (97,100,119). De façon intéressante, il a été observé que toutes les formes progressives de la maladie (PP, SP dont les formes devenant progressives après une seule poussée) débutent à un âge identique d'environ 40 ans (118,120), laissant supposer une « prédétermination » de ce phénomène. L'atteinte clinique initiale de plusieurs systèmes neurologiques dans cette forme clinique est associée à une évolution plus rapide vers le handicap (119).

- **Décès**

La sclérose en plaques réduit l'espérance de vie des patients (cf Mortalité). Cependant, il est difficile d'estimer le taux de mortalité lié à la maladie dans les grandes cohortes de la littérature du fait de durées de suivi parfois insuffisantes dans certains sous-groupes (92).

La survie globale de cette cohorte canadienne a néanmoins été étudiée dans une étude réalisée en 2009, retrouvant une survie médiane de 63 ans pour les patients présentant une forme initialement rémittente et atteignant le niveau DSS 10. Cette survie n'était par ailleurs pas influencée par le nombre de poussées avant la phase progressive de la maladie chez les patients présentant une forme SP (97).

La survie médiane a également été estimée chez les patients présentant une forme PP, à partir de la cohorte initiale (92) et l'on retrouve une durée de vie de 33,3 ans (118) avec un âge de décès moyen de 58,8 ans (119), et un décès lié à la SEP dans 70,2% des cas. De nouveau, un nombre de systèmes neurologiques initialement atteints supérieur à deux et le sexe masculin confèrerait une survie plus courte chez ces patients (119)

- **Formes particulières**

Il a été décrit de rares formes cliniques agressives d'emblée, dites de Marburg menant au décès en quelques semaines ou mois (121,122), et dont les limites avec une présentation de type ADEM (Acute Disseminated EncephaloMyelitis) peuvent parfois être discutées (123). Un autre type rare de la maladie a été décrit, la sclérose concentrique de Balò, auquel il était conféré un pronostic très péjoratif après une évolution très agressive. Cependant, de récentes études semblent indiquer qu'une rémission ou survie avec un léger déficit est possible si la réponse thérapeutique était initialement bonne (124,125).

En dehors de ces particularités, des formes de présentation pseudo-tumorale de la maladie (présence d'œdème cérébral, lésion supérieure à 2 cm, effet de masse, prise de contraste annulaire périlésionnelle), ont parfois évolué de façon moins défavorable, voire avec un meilleur pronostic fonctionnel que dans une cohorte de malades présentant des formes plus typiques de la maladie (126).

Les formes dites « bénignes » de la maladie (score DSS \leq 3 à 10 ans d'évolution de la maladie) ne semblent pas le rester systématiquement, puisqu'après 20 ans d'évolution, 44% de ces patients avaient développé une forme secondairement progressive ou atteint un score DSS 6 (127). Les facteurs pronostiques associés à une évolution bénigne à très long terme restent donc à définir.

1.4) Thérapeutiques

Depuis 1998, l'arsenal de traitements disponibles dans la sclérose en plaques s'est progressivement enrichi, même s'il n'existe en 2015 aucun traitement curatif de la maladie.

Nous aborderons d'abord les traitements utilisés lors de la poussée de SEP, puis les traitements de fond mis en place lorsque la maladie est active (plusieurs poussées rapprochées, ou une poussée associée à d'importants signes radiologiques d'activité lésionnelle). On dispose en effet d'une dizaine de traitements de fond ayant obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France dans les formes rémittentes récurrentes, en 2015.

Nous préciserons ensuite les thérapeutiques symptomatiques pouvant être utilisées.

a) Traitement des poussées

Le traitement des poussées de SEP permet de récupérer plus rapidement des signes cliniques de la poussée (supériorité versus placebo) (128,129) mais n'a pas d'effet sur la fréquence des poussées ultérieures.

Il consiste en l'administration d'un gramme de méthylprednisolone par jour, par voie intraveineuse, pendant trois jours. La non infériorité de la voie orale a été montrée récemment (étude COPOUSEP), moins invasive et contraignante pour le patient, avec cependant une insomnie retrouvée plus fréquemment dans ce groupe (77% vs 64%, $p = 0,0390$) (130).

b) Traitement de fond ayant bénéficié de l'AMM

Il consiste en la prise au long cours d'un traitement permettant de réduire la fréquence des poussées et le ralentissement de la progression du handicap pour certains.

■ Les premières molécules immunomodulatrices disponibles dès 1995 étaient les interférons :

- beta-1a : Avonex® : une injection/semaine par voie intramusculaire (IM) ou une fois toutes les deux semaines par voie sous-cutanée (SC); Rebif® : trois injections/semaine par voie SC
- beta-1b : Betaferon® : une injection 1 jour/2 par voie SC ; Extavia® : une injection 1 jour/2 par voie SC

L'acétate de glatiramère (Copaxone®), constitue également un traitement de première ligne, ayant bénéficié de l'AMM en 2004.

Ces deux types de traitement réduisent le taux annualisé de poussées de 15 à 36% dans une revue et méta-analyse récente (131).

Malheureusement, ces traitements n'ont pas permis de ralentir la progression du handicap à long terme pour la plupart d'entre eux (132,133).

L'interféron pégylé beta-1a (Plegridy®) permettrait une meilleure compliance au traitement en ne nécessitant que deux injections par mois, et serait au moins aussi efficace que ces deux traitements précédemment cités ; et meilleur que le placebo dans la progression du handicap et le taux de poussées (134).

■ Il existe également des traitement immunosuppresseurs, pouvant être introduits en cas d'inefficacité des traitements de première ligne, ou de forme agressive de la maladie.

Il s'agit du natalizumab (Tysabri®), anticorps monoclonal humanisé, antagoniste des récepteurs alpha-4 des intégrines leucocytaires, qui empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus inflammatoires. Ce traitement efficace diminuerait le taux de poussée de 68% à un an versus placebo, ainsi que la progression du handicap de 42% versus placebo ($p < 0,001$) (135). Cependant, il existe un risque infectieux lié à cette molécule « immunosuppressive », avec la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), affection entraînant plus de 20% de décès, 80% de séquelles (136).

En 2015, on relève plus de 500 cas de LEMP parmi les patients traités par natalizumab. Le risque est augmenté avec une sérologie JC virus positive, une antériorité de traitement immunosuppresseur, et un traitement par natalizumab supérieur à 2 ans ; le risque passant de 0,1 (IC95 = 0,01-0,35) à 11,2 (8,6-14,3) pour 1000 patients traités si tous ces facteurs sont présents (137).

Il existe actuellement un choix de traitements immunosuppresseurs, dont des formes orales ; la pharmacopée s'est développée avec différents mécanismes d'action sur le système immunitaire :

- le fingolimod (Gilenya®), traitement agoniste des récepteurs sphingosine-1-phosphate (S1P) lymphocytaires ; entraîne la séquestration dans lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Il s'agit d'un traitement de première ligne en cas de forme agressive ou de seconde ligne. Sa prise orale une fois par jour est un avantage, cependant une surveillance de la lymphopénie est à observer du fait de ses propriétés pharmacologiques. Une surveillance ophtalmologique s'impose du fait des récepteurs rétiniens (risque d'œdème maculaire) et sur le muscle lisse cardiaque (bradycardie, contre-indication si ischémie récente ou troubles de la conduction non appareillés). De rares cas d'encéphalites à VZV ou HSV ont été observés (138). Depuis début 2015, trois cas de LEMP ont été observés sous traitement par fingolimod (139).

- le dimethyl-fumarate (Tecfidera®) dont le mécanisme n'est pas complètement élucidé, permet l'activation du facteur NRF2 (Nuclear Related Factor 2), entraînant l'expression d'enzymes impliquées dans le stress oxydatif. Des propriétés anti-inflammatoires et neuro-protectrices sont conférées à ce traitement (140,141). Malgré des effets secondaires très fréquents (troubles digestifs, bouffées congestives), la réduction relative du risque du taux annualisé de poussées à deux ans est de 53%, et celle de la progression du handicap de 38%, dans le groupe deux prises orales par jour (142). Quatre cas de LEMP ont été observés sous ce traitement, pouvant être attribués à la lymphopénie induite, mais également l'action du traitement sur VCAM1 (143).
- le tériflunomide (Aubagio®) est un traitement inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase (enzyme inhibant la synthèse des pyrimidines), pouvant induire la diminution des lymphocytes B et T activés dans la SEP. Ses principaux effets secondaires sont la lymphopénie modérée, l'alopécie, les nausées, l'élévation des enzymes hépatiques et de la tension artérielle (139). Des précautions sont nécessaires en cas de désir de grossesse. Le traitement par 14 mg/j per os permet de réduire le taux annualisé de poussée de 0,215 vs 0,440 dans le groupe placebo (144), avec une légère amélioration du handicap à la semaine 48 versus placebo (145).
- la mitoxantrone (Elsep®), traitement cytostatique et agent intercalant dans l'ADN ; constitue un traitement des formes rémittentes d'aggravation rapide ou secondairement progressives. Son utilisation est limitée du fait d'un risque cardiotoxique et de leucémies induites à long terme. Son efficacité a été démontrée dans les SEP de forme SP, ou progressive avec poussées (taux annualisé de poussées dans les deux ans : 0,35 dans le groupe mitoxantrone 12 mg/m² versus 1,02 dans le groupe placebo, p = 0,001) (146), et le score EDSS amélioré d'au moins un point à 6 mois chez la plupart des patients avec SEP RR ou SP (147).
- l'alemtuzumab (Lemtrada®), anticorps monoclonal anti-CD52 (présent à la surface des lymphocytes B, T et NK) permet l'élimination de ces cellules, et la reconstitution en plusieurs mois des lymphocytes. Il a bénéficié de l'AMM en 2013 dans les formes RR. Malgré son efficacité (78% de patients sans rechute à 2 ans versus 59% avec interféron, p < 0,0001) (148) ; les effets secondaires notamment de fréquents troubles thyroïdiens (18%) et auto-immuns (thyroïdite, purpura thrombopénique idiopathique) (149) sont à considérer avant sa prescription. Le traitement est actuellement en cours d'autorisation pour son utilisation en collectivité ; cependant d'autres essais comparatifs à des traitements de seconde et troisième ligne sont attendus avant son utilisation en France (Haute Autorité de Santé, janvier 2016).

Dans le traitement des formes rémittentes, il existe d'autres anticorps monoclonaux n'ayant pas encore l'AMM en France (ocrelizumab, daclizumab) mais dont les résultats semblent prometteurs. La cladribine pourrait être commercialisée en France dans les prochaines années.

D'autres médicaments sont utilisés dans la SEP de forme RR en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de fond approuvés dans l'indication : méthotrexate, rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate mofétil.

Dans les formes primitivement progressives de la maladie, l'ocrelizumab a récemment montré son efficacité sur la progression du handicap à 3 et 6 mois et la diminution du volume lésionnel à l'IRM cérébrale versus placebo (essai ORATORIO de phase III) (150).

La biotine à fortes doses (MD1003) semble aussi avoir démontré son efficacité dans les formes progressives de SEP (SP et PP) dans une étude pivot (151).

c) Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques constituent un pan important des prescriptions réalisées pour les patients atteints de SEP en pratique quotidienne.

- La prise en charge de la douleur est primordiale dans la maladie chronique et représente une importante part des dépenses liées à la sclérose en plaques. Il s'agit d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire (neurologues, algologues, médecins rééducateurs, médecins généralistes, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes).
Les traitements médicamenteux antalgiques comprennent les thérapeutiques antalgiques de la douleur nociceptive, mais également neuropathique. La douleur liée à la spasticité constitue actuellement un point capital de la prise en charge des patients atteints de SEP progressive et rémittente (kinésithérapie, orthèses, traitements myorelaxants et agonistes canabinoïdes).
- La prise en charge des troubles génito-sphinctériens est également pluridisciplinaire et fait éventuellement appel aux spécialistes (médecins rééducateurs, urologues, sexologues), ainsi qu'aux thérapeutiques médicamenteuses (anti-cholinergiques, alpha-bloquants...).
- Les troubles psychologiques, fréquents dans la pathologie, nécessitent également une prise en charge adaptée (suivi psychiatrique, thérapies, traitements psychotropes si nécessaire) ; la fatigue, plainte fréquente des patients, peut bénéficier également de traitements médicamenteux (L-carnitine, amantadine...)
- Les troubles de la marche nécessitent le recours à une kinésithérapie, le port éventuel d'orthèse de marche. Des traitements plus spécifiques

améliorant la vitesse de marche peuvent également être prescrits (fampridine : Fampyra®).

2) Critères diagnostiques

Le diagnostic de sclérose en plaques repose sur des arguments cliniques et paracliniques. Les critères diagnostiques proposés par les différents auteurs au cours du temps incluent les notions de dissémination spatio-temporelle, d'absence d'autre étiologie retrouvée, et de critères biologiques/radiologiques en faveur de la maladie :

- la dissémination temporelle représente l'apparition de deux poussées distinctes séparées d'au moins 30 jours, d'une durée d'au moins 24h. L'aggravation des signes cliniques dans un contexte d'hyperthermie (phénomène d'Uhthoff) ne constitue pas une poussée.
- la dissémination spatiale constitue la localisation multiple (au moins deux) des lésions de sclérose en plaque au sein du SNC. L'IRM, qui n'était initialement pas disponible au diagnostic, ne pouvait aider à établir le caractère multiple des lésions (ex : critères de Poser). La localisation clinique multiple des atteintes pouvait cependant évoquer cette dissémination (ex : atteinte d'un nerf facial et paraparésie simultanées).
- l'absence d'autres signes en faveur d'une autre étiologie plus plausible (infectieuse, auto-immune notamment, à l'aide de l'interrogatoire, des examens cliniques et paracliniques nécessaires).
- des signes d'inflammation du liquide céphalo-rachidien (hyperprotéinorachie, modérée inférieure à 1g/l, pléiocytose lymphocytaire habituellement inférieure à 50 cellules par mm³, la présence de bandes oligoclonales d'IgG sur l'immunofixation sensibilisée (ou focalisation isoélectrique) du LCR et/ou une élévation de l'index IgG (> 0.7).

Sur le plan chronologique, les critères de Poser étaient la référence jusque dans les années 2000, où les critères de McDonald ajoutant les données de l'IRM ont été utilisés (ci-dessous présentés).

Table 1 : Critères de Poser (152)

Catégories	Poussées	Clinique	Paraclinique	LCS
A SEP définie cliniquement				
A1	2	2		
A2	2	1	et 1	
B SEP définie avec les examens de laboratoire				
B1	2	1	ou 1	
B2	1	2		oui
B3	1	1	et 1	oui
C SEP cliniquement probable				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	et 1	
D SEP probable définie avec les examens de laboratoire				
D1	1	1		oui

Les critères de Barkhof disponibles en 1997 permettaient d'évoquer la dissémination spatiale des lésions à l'IRM. Il était en effet possible d'évoquer la maladie en cas d'une seule lésion prenant le gadolinium à l'IRM. Selon ces critères, trois localisations lésionnelles étaient les plus sensibles dans le diagnostic de SEP cliniquement définie : juxtacorticale, périventriculaire et infratentorielle.

Table 2 : Critères de Barkhof (153)

<p>3 critères parmi les 4 suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions sans prise de contraste • Au moins 1 lésion sous-tentorielle • Au moins 1 lésion juxta-corticale • Au moins 3 lésions périventriculaires
--

Table 3 : Critères de McDonald 2001 (154)

Présentation clinique	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour poser le diagnostic de SEP
<p>≥ 2 poussées ≥ 2 lésions</p>	Aucun
<p>≥ 2 poussées 1 lésion</p>	<p>=> Dissémination spatiale démontrée par</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRM <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCS positif <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • poussée suivante impliquant une autre localisation
<p>1 poussée ≥ 2 lésions</p> <p>[épisode polysymptomatique]</p>	<p>=> Dissémination temporelle démontrée par</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRM <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2ème poussée
<p>1 poussée 1 lésion</p> <p>[épisode monosymptomatique ou «Syndrome clinique isolé» (SCI)]</p>	<p>=> Dissémination spatiale démontrée par</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRM <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCS positif <p>ET</p> <p>=> Dissémination temporelle démontrée par</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRM <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2ème poussée
<p>Progression insidieuse évocatrice de SEP</p> <p>[SEP Primaire Progressive]</p>	<p>=> LCS positif</p> <p>ET</p> <p>=> Dissémination spatiale démontrée par</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 9 lésions IRM T2 encéphaliques ou ≥ 2 lésions médullaires ou 4 à 8 lésions encéphaliques et 1 médullaire ou • PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions IRM encéphaliques ou à 1 lésion IRM médullaire et moins de 4 lésions encéphaliques <p>=> Dissémination temporelle démontrée par</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRM <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression régulière pendant 1 an

Ces critères ont ensuite été modifiés (155,156) et simplifiés, en tentant d'améliorer la spécificité du diagnostic de sclérose en plaques (clarification des données concernant les lésions médullaires) et permettant un diagnostic plus précoce, à l'aide des critères d'imagerie.

En effet, la présence simultanée d'une lésion prenant le gadolinium et d'une autre sans prise de contraste sur la première IRM permettait en 2010 de confirmer la dissémination temporelle.

Les critères de dissémination spatiale ont été également simplifiés, basés sur les critères d'imagerie de Swanton (157,158).

Table 4 : Critères de Swanton

<p>≥1 lésion dans au moins deux localisations caractéristiques : periventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Une nouvelle lésion T2 sur l'IRM de suivi, indépendamment du délai depuis l'imagerie initiale • Toutes les lésions dans une région symptomatique exceptées celles du tronc cérébral et de la moelle épinière
--	---

L'évaluation de ces critères par le groupe MAGNIMS (réseau européen multicentrique) sur les patients présentant un SCI a rapporté une meilleure sensibilité, tout en maintenant la spécificité diagnostique. Ils ont donc été proposés dans les critères de McDonald 2010.

Concernant le diagnostic de forme primitivement progressive, les critères se sont également développés en exigeant davantage que la progression clinique sur un an associée à un examen du LCR évocateur ; et en renforçant le rôle de l'imagerie cérébro-médullaire dans le diagnostic.

Table 5 : Critères révisés de McDonald 2010 (156)

Présentation clinique	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle)) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la/les lésion(s) symptomatiques ne sont pas prise en compte dans ce calcul	

3) Base de données EDMUS : présentation

La base EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) est une base de données informatisée permettant l'entrée des données des patients présentant une SEP dans le logiciel EDMUS. Sa création à Dijon a eu lieu en 2001 grâce au Pr Moreau, permettant ainsi le recueil des cas bourguignons de SEP. Les médecins neurologues entrent des informations médicales et démographiques concernant les patients atteints de SEP dans le logiciel, avec la possibilité d'entrer de nouvelles valeurs cliniques, biologiques et d'imagerie à chaque consultation de suivi.

Ce logiciel a été développé initialement pour permettre la standardisation des données, dans un but de recherche (159), avec des items simples à remplir pour le clinicien.

Les données suivantes sont renseignées :

- Les données personnelles : nom, prénom, date de naissance, sexe, adresse postale, identité des médecins référents du patient
- Les antécédents médicaux exceptés la sclérose en plaque, antécédents familiaux de sclérose en plaque
- L'histoire de la sclérose en plaques : date de diagnostic selon les critères de Poser ou McDonald, date de première poussée, signes cliniques de chaque poussée, forme évolutive de la maladie. Ces données peuvent être rétrospectives (première poussée : renseignée à l'interrogatoire par exemple), ou prospectives ajoutées à chaque consultation.
- Les données de l'IRM, les résultats de l'analyse du liquide céphalo-rachidien, les résultats des potentiels évoqués peuvent être renseignés
- L'examen neurologique daté, ainsi que le score EGS et EDSS
- Le traitement donné (corticothérapie, traitement immunomodulateur ou supprimeur) est inscrit sur une page dédiée à cet effet, ainsi que la date de début et d'arrêt (la raison le cas échéant), ainsi que les éventuels effets secondaires observés
- « Divers » afin de notifier d'autres commentaires

Certaines données sont obligatoirement remplies (date de naissance, date de première consultation, forme clinique et signes cliniques initiaux, handicap sur l'échelle EGS...)

Tous les six mois, les données de la base EDMUS entrées au CHU de Dijon sont envoyées à l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), qui regroupe les informations de toutes les bases EDMUS. Cet observatoire permet de recueillir des données cliniques, biologiques et résultats d'IRM provenant des personnes atteintes de SEP ou maladies apparentées ; afin de permettre la réalisation d'études scientifiques à ce sujet.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1) Primaire

L'objectif principal de cette étude est de décrire et comparer les caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de sclérose en plaques en Bourgogne, selon le sexe, la période de début de la maladie et la forme clinique initiale, à partir de la base de données locale EDMUS.

2) Secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- d'estimer les délais de survenue des niveaux de handicap (vers un score DSS 3 ou 4 confirmés ; 6 et 7 confirmés) depuis le début de la maladie (excepté le DSS 3 pour les formes à début progressif)
- d'évaluer le délai de survenue d'une deuxième poussée, et du passage en forme secondairement progressive
- de comparer ces délais selon la période du début de la maladie (avant ou après 2000), le sexe, l'âge des patients (avant ou après 30 ans), la sémiologie de la première poussée :
 - dans les formes cliniques à début rémittent
 - dans les formes à début progressif

III. MATERIEL ET METHODES

1) Sujets inclus

La base EDMUS-Dijon créée en 2001 fait partie de la cohorte nationale OFSEP. Elle recense rétrospectivement et prospectivement les patients atteints d'une SEP et ayant été vus en consultation par un neurologue au CHU de Dijon.

Au 2 octobre 2015, 1770 patients atteints de SEP ont été enregistrés dans la base. Pour cette étude on considère tous les patients atteints de SEP définie selon les critères McDonald 2010 et ayant présenté les premiers symptômes neurologiques avant le 01/01/2014.

Le type de la SEP est différencié selon sa forme clinique initiale : rémittente ou progressive.

Les patients exclus (n = 50) sont ceux ayant présenté les premiers symptômes de sclérose en plaques après le 31 décembre 2013 (manque d'exhaustivité des données pour l'étude), et ceux dont les critères diagnostiques de McDonald 2010 ne sont pas respectés.

Nous avons considéré comme perdus de vue les patients n'ayant pas été revus dans un délai supérieur ou égal à 5 ans, après leur premier entretien médical dans notre centre. Dans l'étude des facteurs pronostiques, leur effectif sera affiché sous chacun des tableaux.

Tous les patients de l'étude ont donné leur consentement éclairé pour l'utilisation des données de la base informatisée EDMUS.

2) Données collectées

Les données analysées sur les SEP à début rémittent incluent :

- la sémiologie de la première poussée de SEP (P1) :
 - les voies longues représentant une atteinte à expression motrice, sensitive au niveau des membres, ou une atteinte sexuelle/sphinctérienne
 - le nerf optique : névrite optique
 - le tronc cérébral : atteinte vestibulaire, bulbaire, oculomotrice, faciale sensitive ou motrice
 - multisite : représentée par l'atteinte d'au moins deux localisations précédemment citées, leur détail à la recherche d'atteintes préférentiellement associées dans la maladie.
- le nombre de poussées dans les 2 et 5 ans depuis le début de la maladie
- le délai entre la première et la seconde poussée (moins d'un mois ; 1-6 mois ; 6 mois-1 an ; 1-2 ans ; 2-3 ans ; 3-4 ans ; 4-5 ans et 5 ans ou plus)

Quatre catégories ont été définies pour l'âge au début de la SEP (inférieur à 20 ans, de 20 à 39 ans, de 40 à 60 ans et plus de 60 ans).

La période au début de la SEP a été définie en 2 catégories (avant 2000 et de 2000 à 2013), le premier traitement de la SEP ayant été introduit en 1998 mais intégré en pratique dans la pharmacopée française en 2000. Il s'agit de la date présumée comme étant celle de la première poussée (ou le début des signes neurologiques associés à la SEP dans le cas d'une forme primitivement progressive).

Les données analysées concernant le pronostic et la progression de la maladie sont représentées par le niveau handicap confirmé (défini selon l'échelle de Kurtzke) :

- DSS résiduel 4 (le score DSS résiduel à 3 est utilisé si le DSS résiduel à 4 est inconnu) : handicap modéré dans les paramètres fonctionnels, patient capable de marcher plus de 500 mètres sans aide ni repos (uniquement pour les formes de SEP à début rémittent du fait d'un score DSS 3 souvent présent au début d'une SEP progressive d'emblée)
- DSS résiduel 6 : patient ayant besoin d'une aide unilatérale pour marcher 100 mètres
- DSS résiduel 7 : patient essentiellement confiné au fauteuil roulant

Ces niveaux de handicap sont les plus retrouvés dans les études, pertinents pour le clinicien et le patient (et dont le recueil rétrospectif est a priori le plus simple à obtenir lors de l'interrogatoire). Un score DSS « confirmé » traduit sa persistance pendant au moins 6 mois.

Les poussées surajoutées n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une forme PP (pronostic inchangé dans les séries antérieures).

La date du début de la progression a été recueillie pour les SEP de début rémittent et développant une forme secondairement progressive.

3) Echelles utilisées

- **Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke**

L'échelle EDSS (160) (*Table 6*) est une échelle permettant une évaluation quantitative du niveau de handicap de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP) en passant par des niveaux de handicap notables : 4 (limitation de la marche), 6 (nécessité d'une aide unilatérale à la marche), 7 (déplacements en fauteuil roulant).

Elle reprend le score DSS initialement proposé en 1955 par le même auteur, avec l'ajout de paramètres fonctionnels de l'examen physique ou signes fonctionnels. Il s'agit de huit paramètres invalidants pouvant être rattachés à une lésion de sclérose en plaque (atteinte pyramidale, sensitive, du tronc cérébral, cérébelleuse, sphinctérienne, visuelle, mentale, autre si nécessaire).

Cette échelle est couramment utilisée par le clinicien en consultation lors du suivi, afin d'évaluer le handicap et son évolution au cours du temps.

- **Echelle EGS (EDMUS Grading Scale)**

Il s'agit d'une échelle qui évalue le handicap dans le déplacement induit par la sclérose en plaques. C'est une version simplifiée de l'échelle EDSS de Kurtzke (101,159)

Table 7 : Echelle EGS

0	Examen neurologique normal
1	Aucune gêne fonctionnelle. Minimales anomalies à l'examen neurologique
2	Gêne fonctionnelle minime et autre que locomotrice ; peut courir
3	Périmètre de marche (PM) illimité d'une traite, mais ne peut courir ; ou gêne significative, autre que locomotrice
4	Marche sans aide ; PM limité mais > 500 mètres d'une traite
5	Marche sans aide ; PM < 500 mètres d'une traite
6.0	Marche avec aide unilatérale permanente ; PM < 100 mètres d'une traite
6.5	Marche avec aide bilatérale permanente ; PM < 100 mètres d'une traite
7	Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 mètres d'une traite
8	Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs
9	Confiné au lit, totalement dépendant
10	Décès lié à la SEP

Table 6 : Echelle EDSS

<p>0.0 Examen neurologique normal (tous les PF à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1)</p> <p>1.0 Pas de handicap, signes minimes d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental)</p> <p>1.5 Pas de handicap, signes minimes dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental)</p> <p>2.0 Handicap minime d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1)</p> <p>2.5 Handicap minime dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1)</p> <p>3.0 Handicap modéré d'un PF sans problème de déambulation (un PF à 3, les autres à 0 ou 1 ; ou trois ou quatre PF à 2, les autres à 0 ou 1)</p> <p>3.5 Handicap modéré dans un PF sans problème de déambulation (un PF à 3 et un ou deux PF à 2 ; ou deux PF à 3 ; ou cinq PF à 2)</p> <p>4.0 Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos</p> <p>4.5 Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos</p> <p>5.0 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)</p> <p>5.5 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée</p> <p>6.0 Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire</p> <p>6.5 Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter</p> <p>7.0 Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour</p> <p>7.5 Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique</p> <p>8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras</p> <p>8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires</p> <p>9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger</p> <p>9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer</p> <p>10.0 Décès lié à la SEP</p>
--

Détail de la cotation des paramètres fonctionnels (PF) de l'échelle EDSS :

Fonction pyramidale

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Handicap minimal
3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée ; monoparésie sévère
4. Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ; ou monoplégie
5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
6. Quadriplégie
- V. Inconnue

Fonction cérébelleuse

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Ataxie débutante
3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée

4. Ataxie sévère touchant tous les membres
5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue

Fonction du tronc cérébral

0. Normale
1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
5. Dans l'impossibilité d'avalier ou de parler
- V. Inconnue

Fonction sensitive

0. Normale
1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres
3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres
4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.
5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête
6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête
- V. Inconnue

Transit intestinal et fonction urinaire

0. Normal
1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques
3. Incontinence urinaire fréquente
4. Nécessité d'une cathérisation pratiquement constante
5. Incontinence urinaire
6. Incontinence urinaire et fécale
- V. Inconnue

Fonction visuelle

0. Normale
1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7
2. Oeil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7
3. Oeil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
4. Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
5. Oeil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 0.3 ou moins
- V. Inconnue

4) Analyse statistique

Dans la partie descriptive, les caractéristiques clinico-démographiques sont comparées selon le sexe, la période des premiers signes cliniques et la forme initiale de SEP.

L'association entre les données catégorielles est analysée en utilisant le test du Chi-2 [hypothèse nulle (H0) : pas de différence entre les deux groupes comparés]. L'association entre les données continues est analysée en utilisant le test de Student [(hypothèse nulle (H0) : les moyennes des deux groupes comparés sont égales)].

Dans la partie pronostique, nous calculons les délais de survenue des différents événements que sont : la 2^{ème} poussée, le passage en forme progressive, le score DSS (ou EGS) résiduel à 4 (le DSS résiduel à 3 est utilisé si le DSS résiduel à 4 est inconnu), à 6 et à 7. Les analyses sont faites, d'une part pour les formes de SEP à début rémittent et d'autre part pour les formes de SEP à début progressif (score DSS résiduel à 6 et 7 uniquement).

Le délai entre le premier symptôme neurologique et les événements étudiés est calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et exprimé avec un intervalle de confiance à 95%. Le délai médian (t tel que $S(t)=50\%$) correspond alors au temps nécessaire estimé sur la courbe pour que 50% de la population étudiée présente l'évènement (nous parlerons de temps médian estimé afin de ne pas induire de confusion).

Le Hazard Ratio (HR) est estimé en utilisant un modèle univarié de Cox à risque proportionnel et exprimé avec l'intervalle de confiance à 95%. Les courbes de survie sont comparées en utilisant un test de log-rank.

Pour toutes les analyses, un $p < 0.05$ est considéré comme significatif.

Les logiciels utilisés pour la réalisation des statistiques sont les logiciels :

- SAS 9.3 pour les analyses
- R 3.0.2 pour la réalisation des graphiques

IV. RESULTATS

1) Caractéristiques globales de la population

1.1) Age, forme clinique de SEP

Au 2 octobre 2015, 1770 patients ont été inclus dans l'étude, dont 1250 femmes (73%) et 470 hommes (27%), d'âge moyen 33,3 ans (médiane : 32 ans). Cinquante patients ne présentant pas les critères diagnostiques ont été exclus.

Schéma 5 : Flowchart de la population, répartition par forme initiale de la maladie

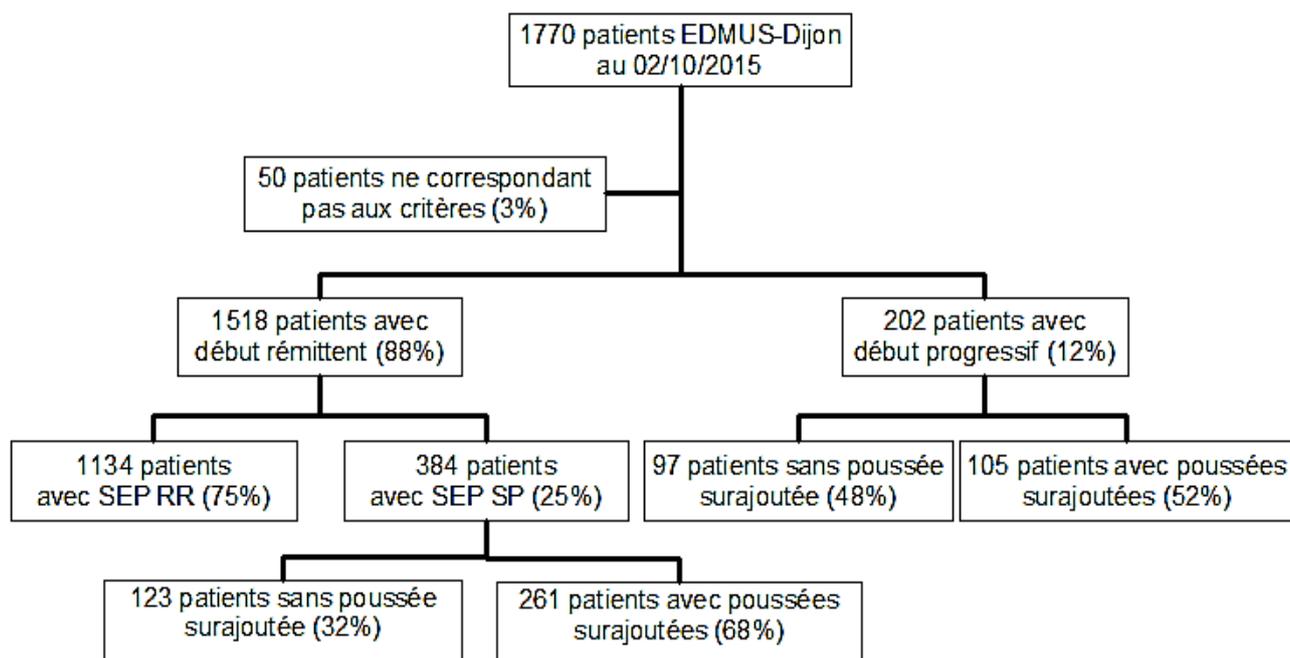
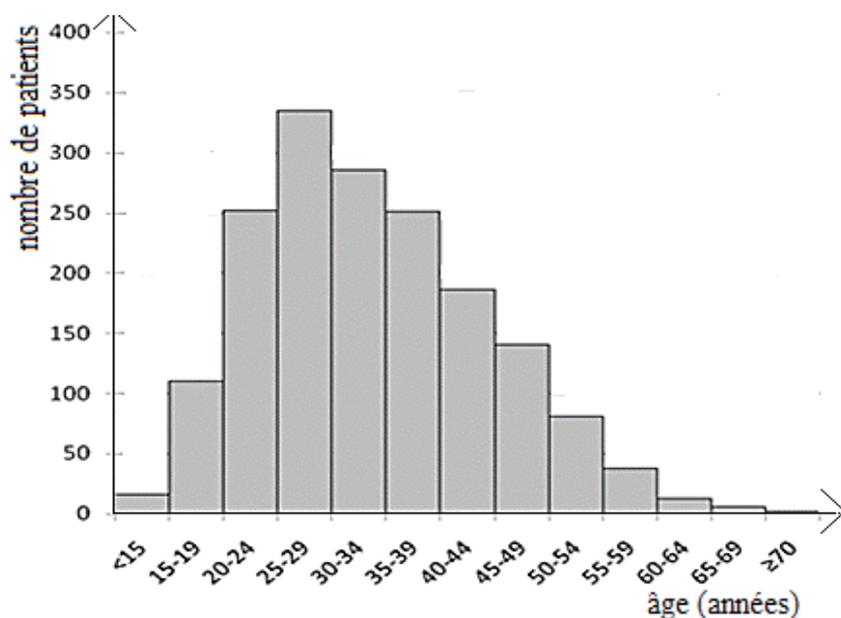
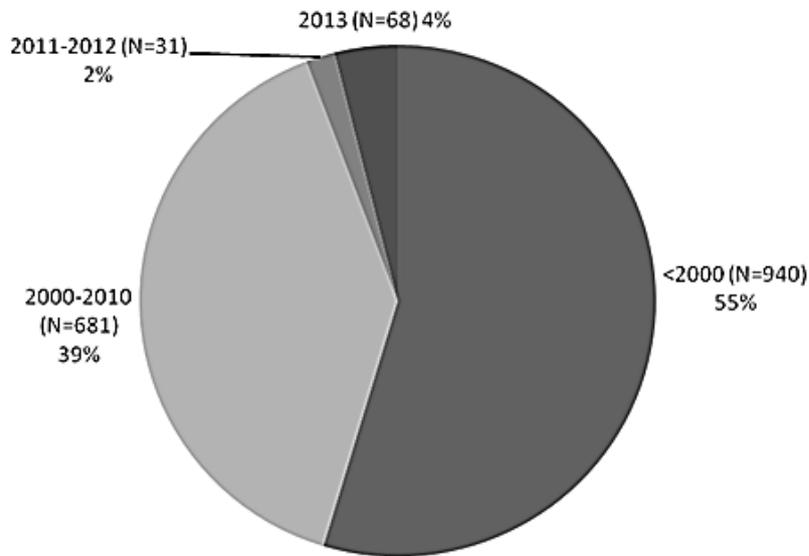


Schéma 6 : Répartition par âge de la population étudiée



1.2) Période, suivi

Schéma 7 : Répartition de la population par période de début de la maladie

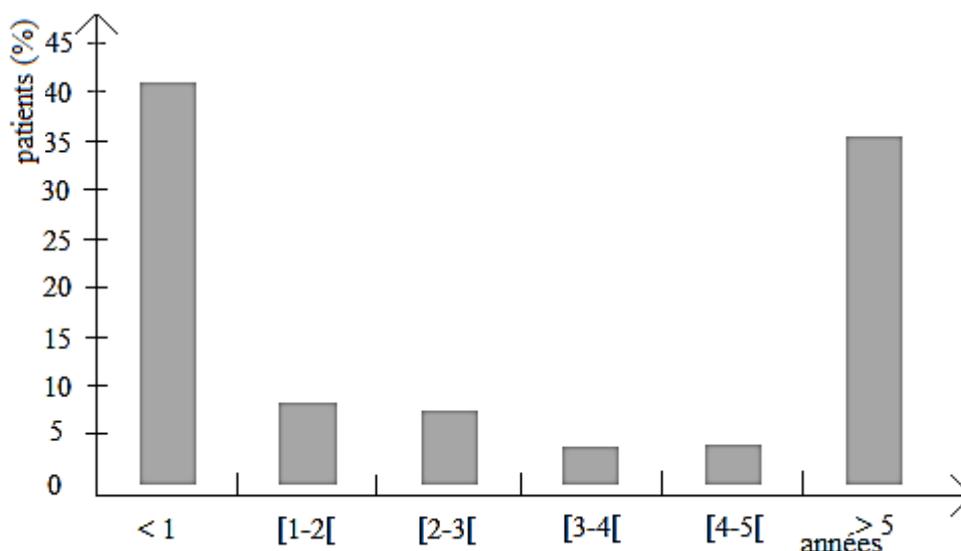


La plupart des patients de la cohorte EDMUS ont présenté un début de la maladie avant 2000 (55%). Les consultants actuels du CHU entrent les données socio-médicales d'environ 4 nouveaux cas de SEP par mois dans le logiciel EDMUS.

Durée du suivi des patients :

Plus de 30% des patients ont une durée de suivi entre 10 et 20 ans, avec une médiane de 12,5 ans ($Q1 = 6 - Q3 = 20,6$), et une moyenne de 14,6 ans ($\pm 10,9$). Nous avons reçu des nouvelles (consultation, courrier) pour la majorité (40,87%) des patients dans la dernière année, et 8,2% dans les deux ans. Pour 610 patients (35,47%), nous n'avons pas eu d'information depuis plus de cinq ans. Le délai médian de cette dernière information est de 769 jours ($Q1 = 177 - Q3 = 3330$).

Schéma 8 : Répartition de la population par délai de la dernière information clinique



2) Descriptif de la population

2.1) Par sexe (cf tableau 1)

La population est constituée de 1250 femmes et 470 hommes, dont la répartition par âge ne présente pas de différence significative entre les deux sexes ($p = 0,2330$). L'âge médian de la population de notre cohorte est de 32 [25-40] ans chez les femmes et de 33 [26-41] ans chez les hommes. Il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes dans le nombre de décès recensés dans notre cohorte ($p = 0,0972$). Concernant le délai entre la première et la seconde poussée de la maladie, on ne retrouve pas de différence significative entre hommes et femmes (1,92 et 1,83 ans respectivement, $p = 0,4677$). Il n'existe pas de différence statistiquement significative dans le nombre de poussées dans les 2 et 5 dernières années : avec une médiane d'un et de deux ans dans les deux genres, respectivement.

Concernant la sémiologie de la première poussée chez tous nos patients présentant une forme initialement rémittente, il s'agit le plus souvent d'une atteinte des voies longues (42,1%), puis une névrite optique dans 21,7% des cas, une atteinte de plusieurs sites simultanément (17,3%), puis une atteinte du tronc cérébral (15,3%).

On retrouve significativement plus de femmes ayant une névrite optique lors de la première poussée de SEP, seule ou associée à une atteinte du tronc cérébral. L'atteinte isolée du tronc cérébral semble elle plus représentée chez les hommes ($p = 0,0100$).

2.2) Par période au début de la maladie (cf tableau 2)

On retrouve après 2000, 35% des patients ($n = 273$) présentant un début de la maladie à un âge ≥ 40 ans (vs 20,85% avant cette période ; $p < 0,0001$). Il n'y a pas de modification significative dans la répartition entre hommes et femmes au fil du temps ($p = 0,4378$). Cependant, nos données indiquent un délai médian significativement plus long entre les deux premières poussées avant 2000 qu'après cette période (2,5 ans vs 1 an ; $p < 0,001$).

Si une proportion plus importante de patients a présenté initialement une névrite optique isolée avant 2000 qu'après cette année (29,96 vs 16,24 ; $p < 0,001$), on retrouve en revanche plus d'atteintes multisites après 2000, notamment l'atteinte des voies longues associée (à une névrite optique dans 55,88% des cas, à une atteinte du tronc cérébral : 59,15%, et à une autre localisation dans deux tiers des cas ; $p < 0,001$). Si le nombre moyen de poussées dans les deux ans ne présente pas de différence entre les deux périodes, le nombre de poussées dans les cinq ans est significativement plus grand dans la période 2000-2013 qu'avant ($2,66 \pm 1,83$ vs $1,94 \pm 1,20$; $p < 0,001$).

2.3) Par forme clinique initiale de SEP (cf tableau 3)

On retrouve plus de malades atteints de SEP de forme progressive parmi la population atteinte de plus de 40 ans ; et plus de forme clinique rémittente avant cet âge ($p < 0.0001$). On ne retrouve dans notre cohorte aucun patient âgé de moins de 20 ans présentant une forme primitivement progressive. La majorité des patients présentant cette forme de maladie (57,43%) ont entre 40 et 60 ans. Dans les formes à début rémittent, la majorité des patients de notre cohorte ont entre 20 et 39 ans (69,30%) ; et la majorité sont des femmes (74,51% versus 58,91% des patients présentant une forme PP ; $p < 0,0001$). Il n'y a pas de différence dans la répartition des formes cliniques selon les périodes (avant et après 2000, $p = 01955$).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques par sexe

	N	Femme n=1250		Homme n=470		p
		n	%	n	%	
Age (années)						
<20	127	100	78,74	27	21,26	0,2330
20-39	1124	822	73,13	302	26,87	
40-59	447	313	70,02	134	29,98	
≥60	22	15	68,18	7	31,82	
Médiane [Q1-Q3]		32 [25-40]		33 [26-41]		
Moyenne (±STD)		33,08 (10,69)		34,0 (10,74)		
Délai P1-P2*						
<1 mois	14	10	71,43	4	28,57	0,7639
1-6 mois	213	165	77,46	48	22,54	
6 mois-1 an	261	188	72,03	73	27,97	
1-2 ans	236	182	77,12	54	22,88	
2-3 ans	132	97	73,48	35	26,52	
3-4 ans	85	63	74,12	22	25,88	
4-5 ans	99	69	69,7	30	30,3	
≥5 ans	296	223	75,34	73	24,66	
Non renseigné (%)	182 (11,99)					
Médiane [Q1-Q3] (ans)		1,83 [0,75-4,75]		1,92 [0,76-4,25]		
Moyenne (±STD) (ans)		3,81(5,27)		3,57(4,60)		
						0,4677
Sémiologie de P1*						
Névrite optique (NO)	329	259	78,72	70	21,28	0,0100
Atteinte des voies longues (AVL)	639	476	74,49	163	25,51	
Atteinte du tronc cérébral (ATC)	232	155	66,81	77	33,19	
Multisite	263	203	77,19	60	22,81	
NO + AVL	68	51	75,00	17	25,00	
NO + ATC	23	20	86,96	3	13,04	
AVL + ATC	142	107	75,35	35	24,65	
AVL + autre	3	3	100,00	0	0,00	
ATC + autre	2	2	100,00	0	0,00	
NO + AVL + ATC	25	20	80,00	5	20,00	
Non renseigné (%)	55 (3,62)					
Nombre de poussée(s) dans les 2 ans*						
Médiane [Q1-Q3]		1 [1-2]		1 [1-2]		0,5854
Moyenne (±STD)		1,85 (1,56)		1,82 (1,21)		
Nombre de poussée(s) dans les 5 ans*						
Médiane [Q1-Q3]		2 [1-4]		2 [1-3]		0,5354
Moyenne (±STD)		2,82 (2,17)		2,73 (2,04)		

* Parmi les SEP de début rémittent uniquement (n = 1518)

Tableau 2 : Caractéristiques clinico-démographiques par période au début de la maladie

	N	Avant 2000 n=940		De 2000 à 2013 n=780		p
		n	%	n	%	
Age (années)						
<20	127	93	9,89	34	4,36	<0,0001
20-39	1124	651	69,26	473	60,64	
40-59	447	189	20,11	258	33,08	
≥60	22	7	0,74	15	1,92	
Médiane [Q1-Q3]		30 [24-38]		34 [27-43]		
Moyenne (±STD)		31,62 (10,21)		35,38 (10,93)		
Sexe						
Femme	1250	676	71,91	574	73,59	0,4378
Homme	470	264	28,09	206	26,41	
Délai P1-P2*						
<1 mois	14	5	0,63	9	0,50	<0,001
1-6 mois	213	75	9,49	138	17,21	
6 mois-1 an	261	139	17,59	122	20,20	
1-2 ans	236	126	15,95	110	18,95	
2-3 ans	132	73	9,24	59	10,72	
3-4 ans	85	57	7,22	28	7,48	
4-5 ans	99	67	8,48	32	6,23	
≥ 5ans	296	248	31,39	48	18,70	
Non renseigné (%)	182 (11,99)					
Médiane [Q1-Q3] (ans)		2,50 [1,00-7,00]		1,00 [0,47-2,37]		
Moyenne (±STD) (ans)		5,00 (6,04)		1,92 (2,27)		<0,001
Sémiologie de P1*						
Névrite optique	329	213	26,96	116	17,24	<0,001
Atteinte des voies longues	639	328	41,52	311	46,21	
Atteinte du tronc cérébral	232	131	16,58	101	15,01	
Multisite	263	118	14,94	145	21,55	
NO + AVL	68	30	44,12	38	55,88	
NO + ATC	23	16	69,57	7	30,43	
AVL + ATC	142	58	40,85	84	59,15	
AVL + autre	3	1	33,33	2	66,67	
ATC + autre	2	0	0	2	100	
NO + AVL + ATC	25	13	52	12	48	
Non renseigné (%)	55 (3,62)					
Nombre de poussée(s) dans les 2ans*						
Médiane [Q1-Q3]		1 [1-2]		2 [1-2]		0,0942
Moyenne (±STD)		1,77 (1,13)		2,91 (2,36)		
Nombre de poussée(s) dans les 5ans*						
Médiane [Q1-Q3]		2 [1-4]		2 [1-3]		<0,001
Moyenne (±STD)		1,94 (1,20)		2,66 (1,83)		

* Parmi les SEP de début rémittent uniquement (n = 1518)

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques selon la forme clinique initiale de SEP

	N	Rémittente n=1518		Progressive n=202		p
		n	%	n	%	
Age (années)						
<20	127	127	8,37	0	0,00	<0,0001
20-39	1124	1052	69,30	72	35,64	
40-59	447	331	21,81	116	57,43	
≥60	22	8	0,53	14	6,93	
Sexe						
Femme	1250	1131	74,51	119	58,91	<0,0001
Homme	470	387	25,49	83	41,09	
Période						
Avant 2000	940	821	54,08	119	58,91	0,1955
De 2000 à 2013	780	697	45,92	83	41,09	

3) Facteurs pronostiques lorsque le début de la maladie était rémittent

La population considérée pour ce calcul est de 1508 patients ; 10 patients n'ayant bénéficié que d'une seule consultation initiale dans le cadre de leur sclérose en plaques initialement rémittente sont exclus de ces analyses.

3.1) Délai entre début rémittent de la maladie et deuxième poussée (cf courbe et tableau 4)

A deux ans de la première poussée, la moitié des patients auront présenté une seconde poussée (IC95 = 2,00-2,09). Les patients ayant présenté initialement une atteinte des voies longues (HR = 1,19 ; IC95 = 1,04-1,37), du tronc cérébral (HR = 1,32 ; IC95 = 1,11-1,58) ou multisite (HR = 1,38 ; IC95 = 1,16-1,64) lors de la première sont plus à risque de subir une seconde poussée par rapport à ceux ayant présenté initialement une névrite optique (p = 0,002).

Le sexe et l'âge ne semblent pas être des facteurs pronostiques de l'évolution vers une deuxième poussée dans les SEP à début rémittent (p = 0,812 et p = 0,848 respectivement).

3.2) Délai entre début rémittent de la maladie et forme secondairement progressive (cf courbe et tableau 5)

L'estimation du temps médian d'apparition d'une forme secondairement progressive est de 26 ans dans notre cohorte (IC95 = 23,4-30). Si l'âge supérieur ou égal à 30 ans (vs < 30 ans) au début de la maladie est un facteur de risque associé à une évolution vers une forme SP (HR = 1,81 ; IC95 = 1,47-2,22 ; p < 0,001), le sexe féminin est en revanche un facteur protecteur (HR = 0,66 ; IC95 = 0,53-0,82 ; p < 0,001). La sémiologie de la première poussée ne semble pas être un facteur pronostique associé significativement à cette évolution (p = 0,620).

3.3) Délai entre début rémittent de la maladie et score DSS 3-4 (cf courbe et tableau 6)

Parmi les malades présentant un début rémittent de la maladie, le temps médian estimé d'évolution vers un score DSS à 3 ou 4 est de 19,67 ans (IC95 = 18,33-21,95).

Le sexe est un facteur protecteur d'une évolution vers un DSS confirmé à 3 ou 4 (HR_{Femme vs Homme} = 0,79 ; IC95 = 0,66-0,95 ; p = 0,012). Le délai médian chez les femmes est significativement plus long que chez les hommes, respectivement de 21,63 (18,79-23,72) et 17,00 (14,75-19,35). L'âge de 30 ans ou plus est un facteur de risque d'évolution vers un score DSS ou 4 par rapport à l'âge inférieur à 30 ans (HR

= 1,54 ; IC95 = 1,30-1,82 ; $p < 0,0001$). Les patients ayant présenté une névrite optique lors de la première poussée présentent également une évolution plus tardive vers ce niveau de handicap ($t_{s(t)=50\%} = 23,20$; IC95 = 20-27,32) que ceux ayant présenté initialement une atteinte des voies longues ($t_{s(t)=50\%} = 16,35$; IC95 = 14,96-18,95 ; $p = 0,008$).

3.4) Délai entre début rémittent de la maladie et score DSS 6 (cf courbe et tableau 7)

Le temps médian estimé d'évolution vers un niveau de handicap important à la marche (EDSS 6) est de 24,83 ans (IC95 = 23,25-27)).

Le risque d'évolution vers ce niveau de handicap est diminué chez les femmes par rapport aux hommes (HR = 0,79 ; IC95 = 0,59-0,89 ; $p = 0,002$). Un âge supérieur ou égal à 30 ans est en revanche un facteur de risque dans cette évolution par rapport à l'âge inférieur à 30 ans (HR = 2,15 ; IC95 = 1,76-2,62 ; $p < 0,0001$) ; ainsi qu'une atteinte initiale des voies longues (HR_{AVL vs NO} = 1,53 ; IC95 = 1,20-1,95 ; $p = 0,005$).

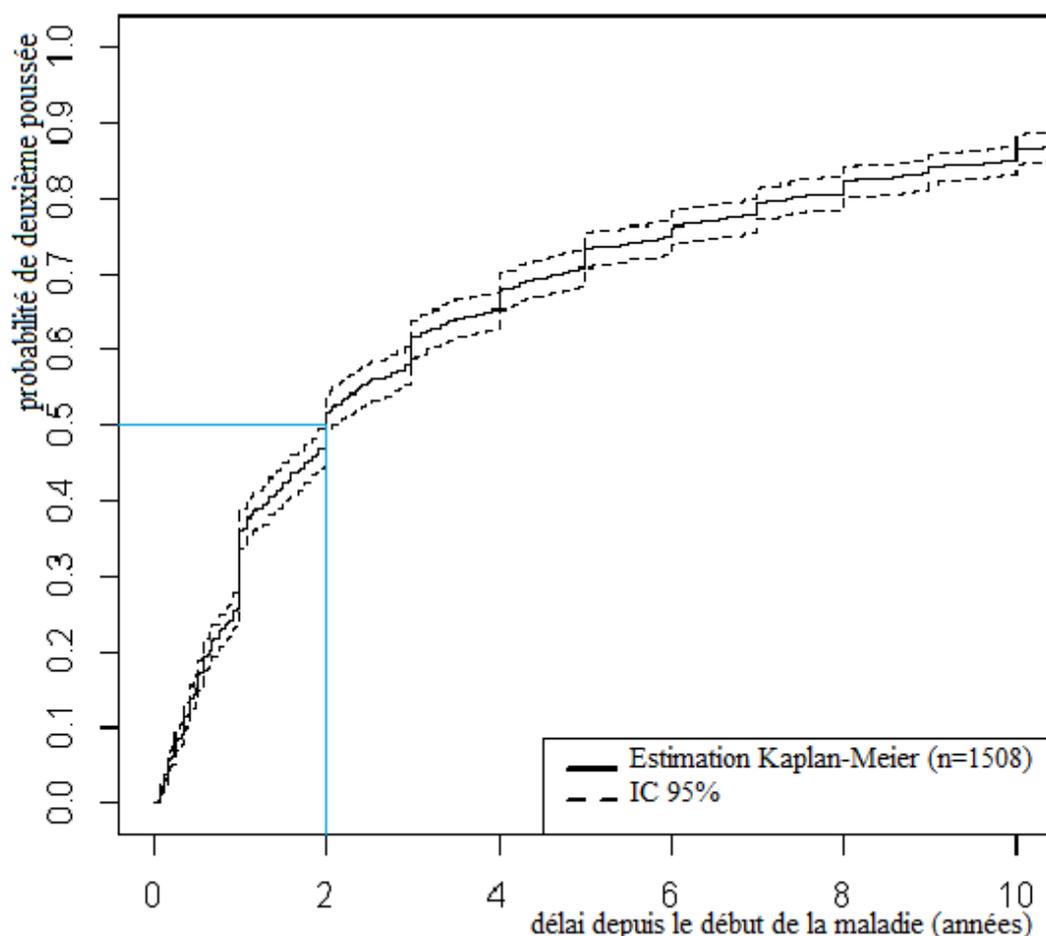
3.5) Délai entre début rémittent de la maladie et score DSS 7 (cf courbe et tableau 8)

On retrouve comme facteurs prédictifs d'évolution vers un score DSS 7 un âge supérieur ou égal à 30 ans (vs moins de 30 ans) : HR = 1,68 (IC95 = 1,24-2,28 ; $p = 0,001$).

Le sexe et la sémiologie de la première poussée n'apparaissent pas comme significativement associés à l'évolution vers un score DSS confirmé à 7.

Courbe et tableau 4 :

Estimation du temps médian d'apparition de la deuxième poussée (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508

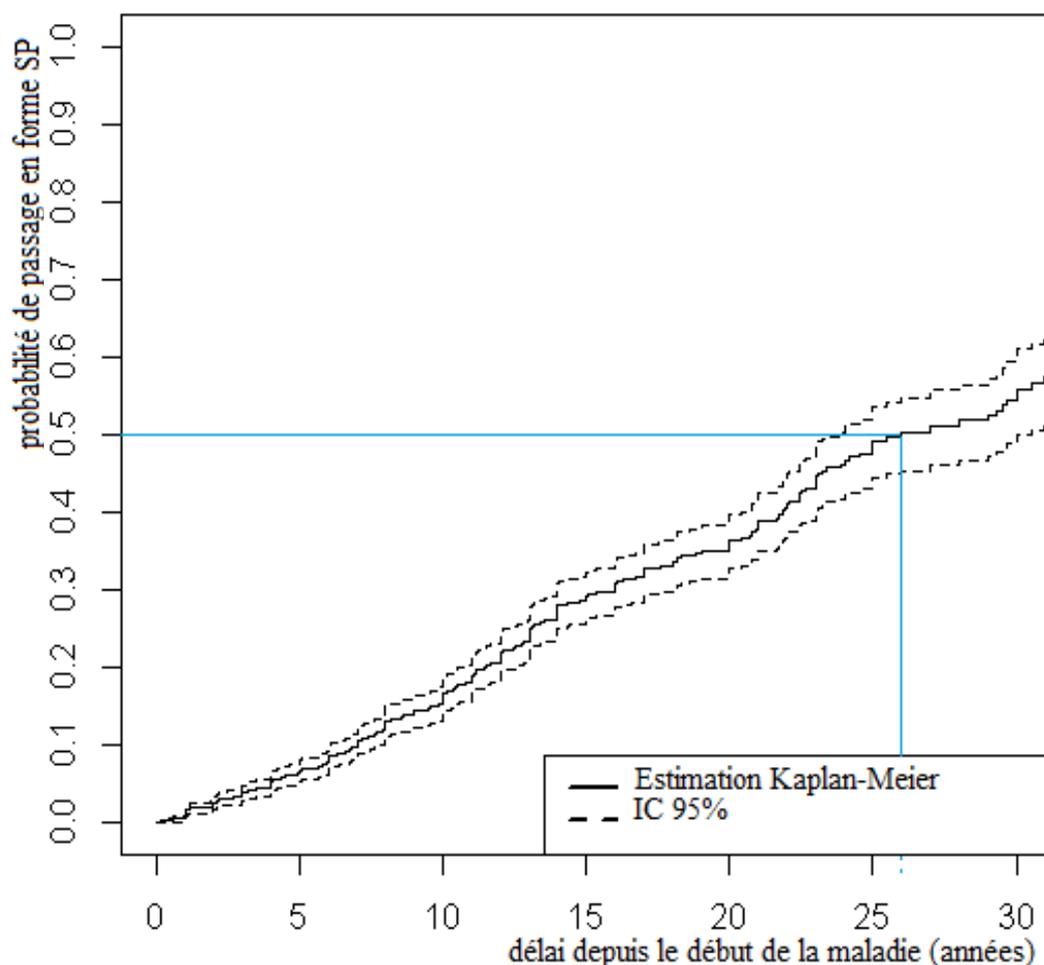


	Nombre d'événements	$ts(t) = 50\%$	IC 95% [-]		HR	IC 95% [-]		p
Global	1335	2,00	2,00	2,09				
Sexe								
Homme	339	2,00	1,88	2,75	1			
Femme	996	2,00	1,92	2,10	0,99	0,87	1,12	0,812
Age (années)								
<30	636	2,00	2,00	2,29	1			
≥30	699	2,00	1,75	2,15	1,01	0,91	1,13	0,848
Sémiologie de P1								
Névrite optique	298	3,00	2,42	4,00	1			
Atteinte des voies longues	557	2,00	1,75	2,09	1,19	1,04	1,37	
Atteinte du tronc cérébral	210	1,75	1,30	2,00	1,32	1,11	1,58	0,002
Multisite	262	1,50	1,00	2,00	1,38	1,16	1,64	

Perdus de vue : n = 84 (5,5%)

Courbe et tableau 5 :

Estimation du temps médian de progression vers une forme SP (Kaplan-Meier) chez les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508

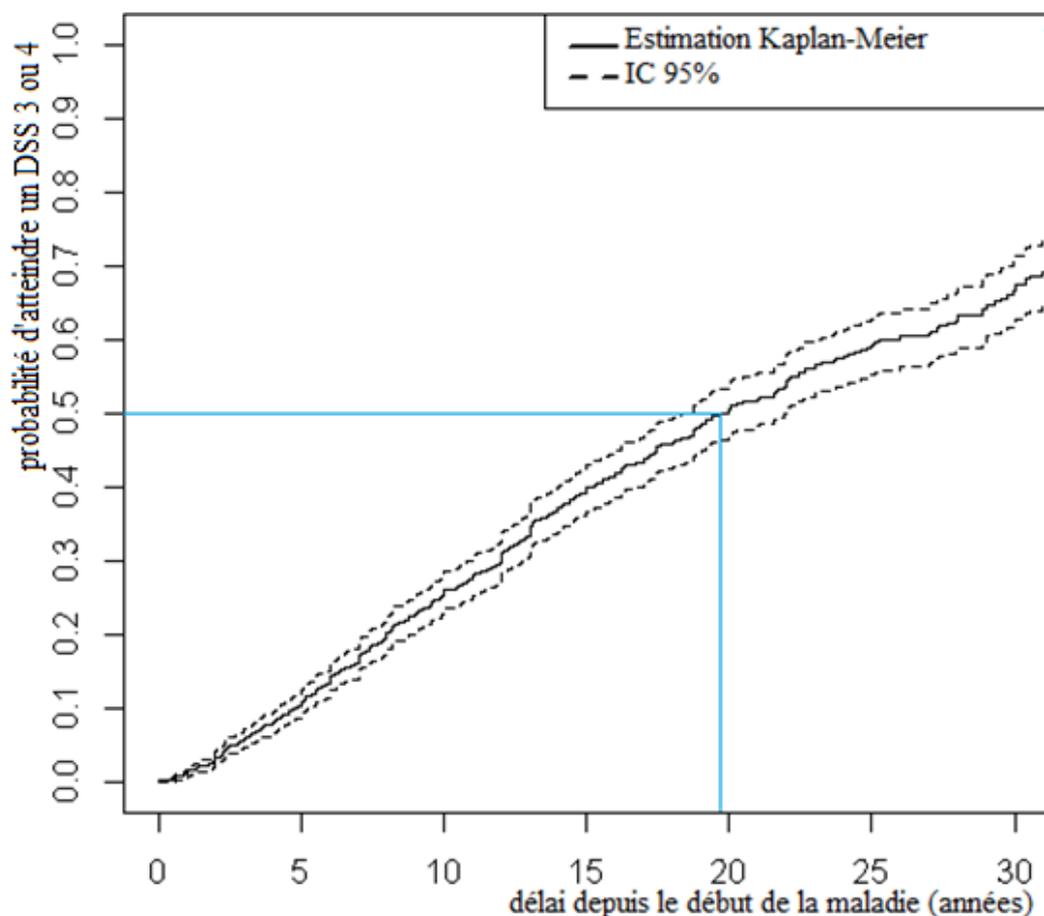


	Nombre d'événements	ts(t) = 50%	IC 95%	HR	IC 95%	p
Global	369	26,0	23,4-30,0			
Sexe						
Homme	124	21,7	18,8-25,0	1		<0,001
Femme	260	29,3	25,0-32,0	0,66	0,53-0,82	
Age (années)						
<30	695	30,0	27,0-32,6	1		<0,001
≥30	813	23,0	20,0-25,0	1,81	1,47-2,22	
Sémiologie de P1						
Névrite optique	101	25,5	22,1-30,0	1		0,620
Atteinte des voies longues	160	25,0	22,5-33,0	1,4	0,89-1,46	
Atteinte du tronc cérébral	54	29,5	23,0-36,0	0,97	0,69-1,35	
Multisite	54	30,5	22,5-38,0	1,00	0,72-1,39	

Perdus de vue : n = 379 (25%)

Courbe et tableau 6 :

Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 3 et 4 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508

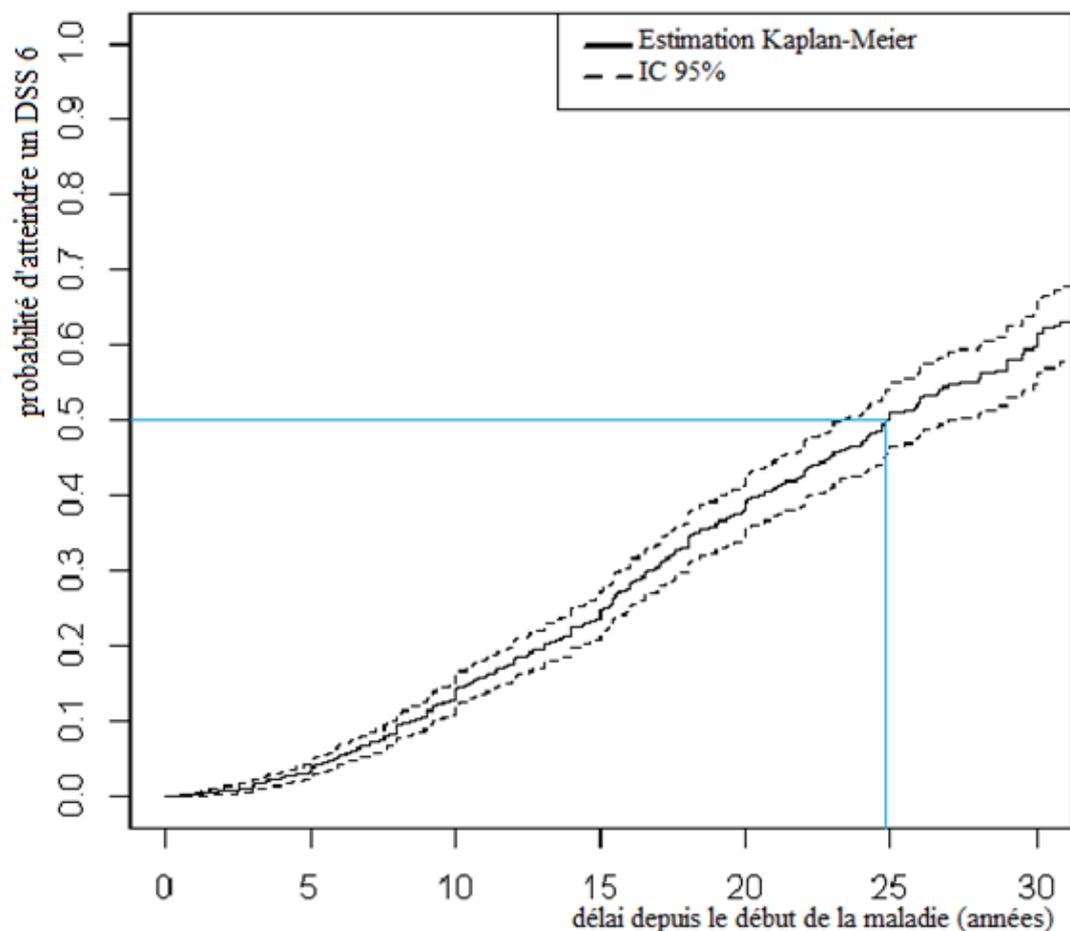


	Nombre d'événements	$t_{s(t)=50\%}$	IC 95% [-]		HR	IC 95% [-]		p
Global	564	19,67	18,33	21,95				
Sexe								
Homme	167	17,00	14,75	19,35	1			
Femme	397	21,63	18,79	23,72	0,79	0,66	0,95	0,012
Age (années)								
<30	259	22,67	21,54	26,00	1			
≥30	305	15,33	13,45	19,00	1,54	1,30	1,82	<0,0001
Sémiologie de P1								
Névrite optique	128	23,20	20,00	27,32	1			
Atteinte des voies longues	251	16,35	14,96	18,95	1,44	1,16	1,78	
Atteinte du tronc cérébral	89	20,23	14,75	28,00	1,20	0,91	1,57	0,008
Multisite	78	22,45	17,04	27,63	1,16	0,87	1,53	

Perdus de vue : n = 383 (25,2%)

Courbe et tableau 7 :

Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 6 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508

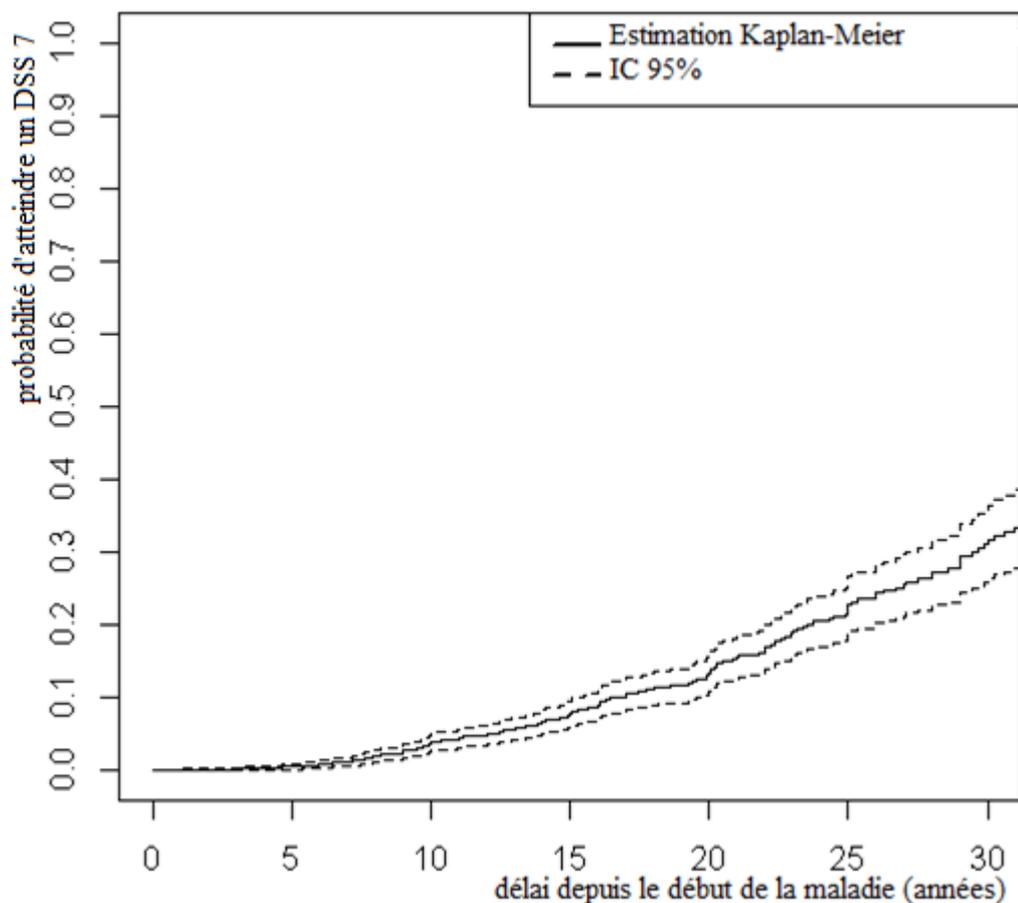


	Nombre d'événements	$t_{S(t)=50\%}$	IC 95% [-]		HR	IC 95% [-]		p
Global	429	24,83	23,25	27,00				
Sexe								
Homme	137	21,00	18,08	24,16	1			
Femme	292	26,58	24,67	29,59	0,73	0,59	0,89	0,002
Age (années)								
<30	180	29,92	28,04	33,00	1			
≥30	249	19,05	17,50	21,23	2,15	1,76	2,62	<0,0001
Sémiologie de P1								
Névrite optique	102	26,79	25,00	30,80	1			
Atteinte des voies longues	194	22,00	19,83	24,65	1,53	1,20	1,95	
Atteinte du tronc cérébral	60	30,26	21,82	35,00	1,13	0,82	1,56	0,005
Multisite	57	25,77	19,33	39,00	1,24	0,89	1,71	

Perdus de vue : n = 401 (26,4%)

Courbe et tableau 8 :

Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 7 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients présentant un début rémittent de la maladie, et du Hazard Ratio (Cox), n = 1 508



	Nombre d'événements	HR	IC 95% [-]		p
Sexe					
Homme	51	1			
Femme	124	0,88	0,63	1,21	0,425
Age (années)					
<30	84	1			
≥30	91	1,68	1,24	2,28	0,001
Sémiologie de P1					
Névrite optique	50	1			
Atteinte des voies longues	74	1,28	0,89	1,83	0,328
Atteinte du tronc cérébral	22	0,86	0,52	1,43	
Multisite	24	1,19	0,73	1,94	

Perdus de vue : n = 478 (31,5%)

4) Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie primitivement progressive

On considère ici pour l'estimation de la survie l'intégralité des 202 patients ayant présenté un début clinique progressif de leur maladie.

4.1) Délai entre début progressif de la maladie et score DSS 6 (cf courbe et tableau 9)

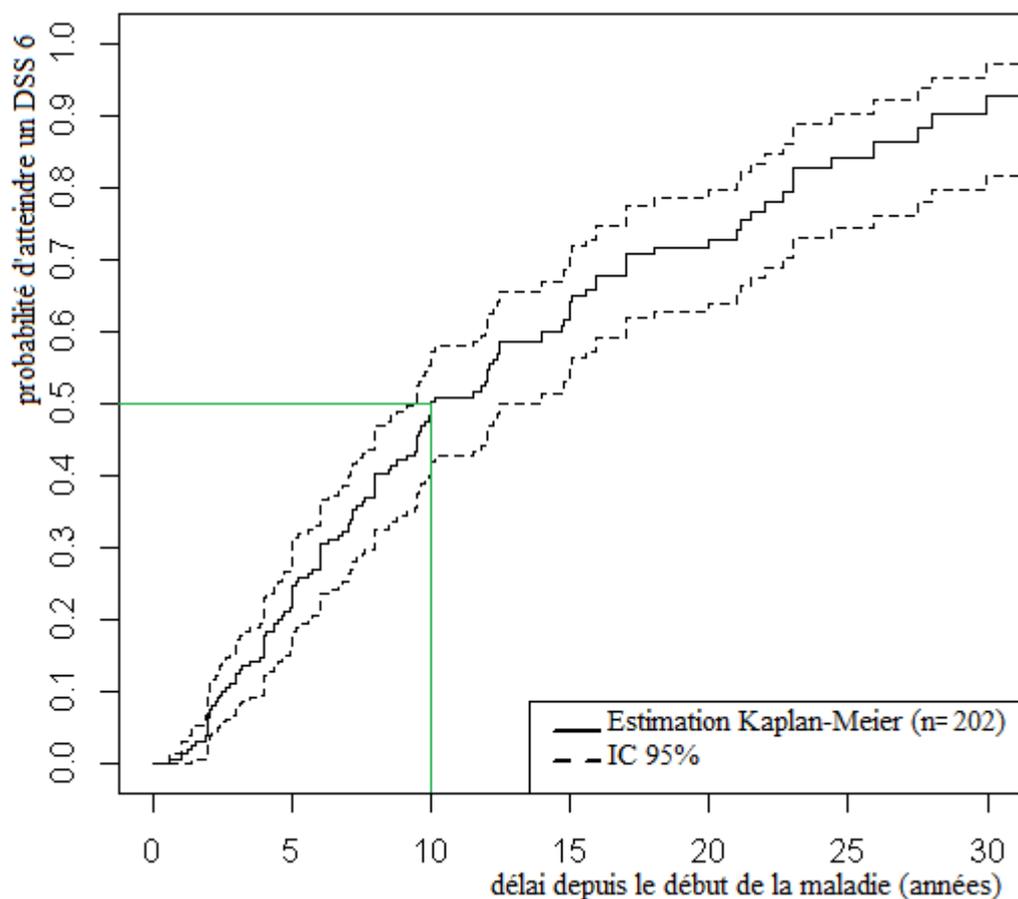
L'estimation du temps médian pour l'apparition d'un score DSS 6 est de 10 ans (IC95 = 9,15-12,42). Le sexe et l'âge n'apparaissent pas comme significativement associés à cette évolution ($p = 0,469$ et $p = 0,826$ respectivement).

4.2) Délai entre début progressif de la maladie et score DSS 7 (cf courbe et tableau 10)

Le délai médian estimé d'évolution vers un handicap sévère à la marche (DSS = 7) est de 19,26 ans (IC95 = 16,66-25,74). Aucune des variables étudiées n'est associée à la survenue de ce niveau de handicap dans les formes à début progressif (âge, sexe).

Courbe et tableau 9 :

Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 6 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients ayant présenté une SEP d'emblée progressive et du Hazard Ratio (Cox), n = 202

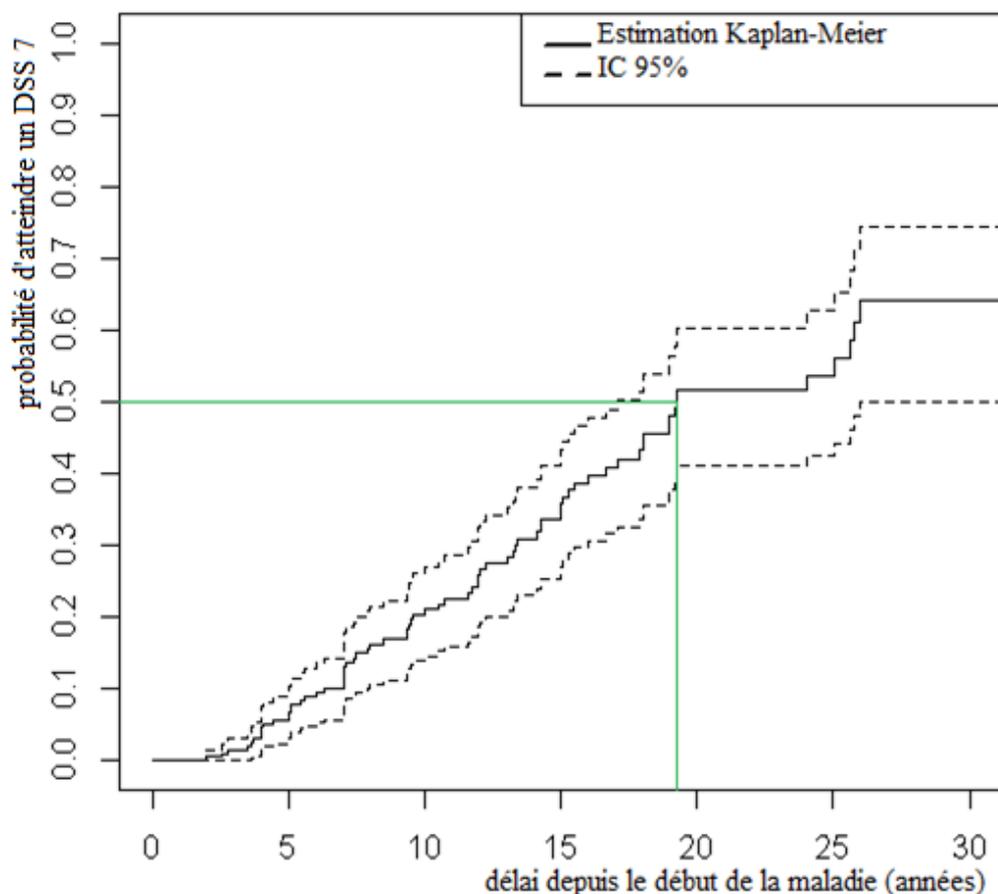


	Nombre d'événements	ts(t) = 50%	IC 95% [-]		HR	IC 95% [-]		p
Global	130	10,00	9,15	12,42				
Sexe								
Homme	55	10,00	8,00	14,00	1			
Femme	75	10,00	8,00	15,09	0,88	0,62	1,25	0,469
Age (années)								
<30	13	9,51	3,00	17,00	1			
≥30	117	10,00	9,15	12,42	0,94	0,53	1,67	0,826

Perdus de vue : n = 33 (16,3%)

Courbe et tableau 10 :

Estimation du temps médian d'apparition d'un score DSS 7 confirmé (Kaplan-Meier) parmi les patients ayant présenté une SEP d'emblée progressive et du Hazard Ratio (Cox), n = 202



	Nombre d'événements	$t_{s(t)=50\%}$	IC 95% [-]		HR	IC 95% [-]		p
Global	74	19,26	16,66	25,74				
Sexe								
Homme	31				1			
Femme	43				0,95	0,59	1,51	0,814
Age (années)								
<30	10				1			
≥30	64				0,89	0,46	1,75	0,737

Perdus de vue : n = 51 (25,2%)

V. DISCUSSION

Cette étude est la première à analyser les facteurs pronostiques évolutifs dans la sclérose en plaques à partir du réseau EDMUS en Bourgogne depuis 13 ans (161).

Nous avons d'abord présenté les données cliniques et démographiques des 1 720 patients bourguignons ayant présenté un début de maladie avant 2013, puis nous avons développé les facteurs pronostiques de cette maladie sous ses différentes formes cliniques de survenue.

Commentaire des résultats, validité externe de l'étude :

Notre objectif principal était de décrire les caractéristiques clinico-démographiques de notre cohorte bourguignonne.

Cette dernière est constituée de patients jeunes, d'âge de début moyen 33,3 ans et 73% de femmes, ce qui est comparable aux données de l'OFSEP 2015.

Si l'âge de début de la maladie est identique à celui des séries antérieures (92,99,100,104,162), la prédominance féminine de l'affection semble se confirmer avec le temps (60% des cas sur une cohorte de la région lyonnaise entre 1957 et 1976, 64% en 1997) (101,112).

Cette tendance a été retrouvée dans d'autres pays comme en Suède (163), en Allemagne (164), en Norvège (162,165), en Australie (166) et au Canada (167) où l'augmentation importante de l'incidence chez les femmes et les facteurs génétiques et environnementaux sembleraient expliquer cette tendance. L'augmentation de la prévalence du tabagisme pourrait participer à l'augmentation de ce sex-ratio (168). En revanche, il n'a pas été démontré que l'âge de la première grossesse soit significativement associé au déclenchement de la pathologie (169).

Une minorité de SEP s'exprime par une forme progressive d'emblée dans notre étude (12%), ce qui est cohérent avec les données nationales récentes (OFSEP 2015 : 11%) et les cohortes françaises de grande taille (101,104) ; avec cependant 21,7% de formes PP dans la cohorte bretonne (100). Les grandes séries antérieures d'autres pays retrouvent des proportions hétérogènes (de 9% à 33,5%) (92,105). Aussi, nous retrouvons une représentation quasi-identique des formes secondairement progressives qu'à l'échelon national (22,4%) avec cependant des chiffres plus importants dans l'Ouest de la France [38,4% pour Leray et al (100) ; malgré une durée médiane de suivi identique à la nôtre].

La maladie débute le plus souvent par une atteinte isolée des voies longues (42,1% des cas), puis on retrouve les névrites optiques et atteintes multisites dans un cas sur cinq environ. Ces données sont assez semblables aux précédentes données des grandes cohortes françaises [(atteinte initiale prédominante des voies longues : 38% (104) à 52% (96)].

Il est intéressant de noter que la localisation de la première poussée ne semble pas prédictive de l'évolution vers une forme secondairement progressive.

Cependant, la présence d'une névrite optique isolée lors de la première poussée est retrouvée associée à un meilleur pronostic fonctionnel dans notre étude, ce qui est cohérent avec les résultats antérieurs (95,101,102,113) ; alors que l'atteinte initiale du tronc cérébral serait plus péjorative dans l'évolution vers le handicap (97). Aussi, l'atteinte initiale de plusieurs systèmes fonctionnels (vs un seul) serait corrélée à une évolution plus péjorative (95,104,108).

Le délai médian estimé (Kaplan-Meier) entre les deux premières poussées est de 2 ans et semble stable dans le temps (101,106). Nous avons vu que ce délai n'est pas différent entre hommes et femmes, ni selon l'âge au début de la maladie. Un délai plus court entre P1 et P2 serait un facteur de risque d'une évolution rapide vers le handicap à long terme (97,101,104–106,112), et vers une forme SP (97,104).

Nous ne retrouvons pas de différence significative dans le nombre de poussées dans les deux à cinq ans entre les deux sexes, comme cela avait été précédemment évoqué (différence selon le genre et l'âge) (109,110).

Par ailleurs, les poussées s'espacent avec le temps, cela a déjà été rapporté par plusieurs auteurs (109–111). Un nombre important de poussées dans les premières années de maladie serait un facteur pronostique péjoratif de l'évolution vers une forme secondairement progressive (104,108) et une progression plus rapide vers le handicap (100,101,104,106–108). L'impact de cette activité inflammatoire semble même majeur les deux premières années de maladie (97,100), tandis que pour des raisons inexplicées par Scalfari et al, un plus faible nombre de poussées après la troisième année serait corrélé à une évolution plus rapide vers une forme secondairement progressive (97).

Pour Kremenutzky et al. cependant, l'évolution vers une forme secondairement progressive ne dépend pas des séquelles laissées par les poussées itératives mais serait prédéterminé ; comme en témoigne l'homogénéité de l'âge de début des formes SP indépendamment de l'âge de début de maladie et du nombre de poussées antérieures (118,120).

Cela fait référence au concept d'une maladie « amnésique », dans lequel les variables telles que le sexe, l'âge, le nombre de poussées au début de la maladie et la localisation de la P1 ont une influence sur le développement de la maladie jusqu'à un certain seuil (DSS 4), et après lequel ils ne jouent plus un rôle pronostique dans le handicap (99,101,104).

Cette évolution en deux temps est également rapportée par d'autres auteurs. Dans les formes initialement rémittentes, les lésions inflammatoires du SNC initialement présentes influenceraient l'évolution vers le handicap dans un premier temps, puis l'évolution du handicap progresserait de façon indépendante. Aussi, cette inflammation initiale (visible à l'IRM) serait infraclinique dans les formes PP (100).

Ce concept ne semble pas contradictoire avec celui d'un âge « prédéterminé » pour l'évolution du handicap selon les auteurs (96,118,170) ; dans une même hypothèse de maladie en « deux phases » (100) après un certain seuil.

Concernant l'estimation (Kaplan-Meier) du délai médian d'évolution du début de la maladie vers une forme secondairement progressive, il est de 26 ans (IC95 = 23,4-30) pour 50% de la population dans notre cohorte, ce qui est cohérent avec les données nationales (24 ans ; avec cependant des disparités régionales : 16 ans pour Leray et al (100) ; 20 ans dans la cohorte lorraine de Debouverie et al. (104). Des données de plus anciennes cohortes suggèrent un temps plus court [5,8 ans pour Weinshenker et al. (92) ; 19 ans pour Vukusic et Confavreux, (171)].

Cependant, ce temps dépend de la durée de suivi de la cohorte. L'imputabilité de l'introduction des traitements de fond à la fin des années 90 est également probable.

Nous retrouvons une évolution plus longue vers la forme progressive, chez les femmes [également retrouvé chez Scalfari et al. (97)] et chez les patients ayant présenté un début de la maladie à un âge plus jeune, ce qui est controversé (108). L'atteinte clinique initiale de plusieurs systèmes neurologiques (pyramidal, sensitif, cérébelleux, tronc cérébral, visuel ou autre) apparaît comme un facteur de risque évolutif vers une forme SP (104,106,118) de façon cependant controversée (97,108).

Les femmes, les patients présentant un début de maladie avant 30 ans, et les patients présentant une forme de SEP initialement rémittente ont une évolution vers le handicap (DSS 4, 6, 7) plus retardée, ce qui est cohérent avec les résultats antérieurs (95,100,101,103,104).

Le délai d'évolution du début de la maladie rémittente vers le score DSS 6 est d'environ 24 ans dans notre cohorte, ce qui confirme les résultats des grandes cohortes françaises [lyonnaise (99), rennaise (100) et lorraine (104)], et suédoises (92). Cependant, ce délai est plus court dans les grandes cohortes canadiennes (97,106).

Les patients des grandes cohortes françaises précédemment citées ont bénéficié pour un certain nombre d'entre eux d'un traitement de fond, ce qui n'est pas le cas dans les plus anciennes cohortes (92).

De plus, comme nous l'avons précédemment rapporté, des formes plus agressives de la maladie au sein des cohortes canadiennes notamment (92) pourraient expliquer les différences majeures d'évolutivité vers le handicap retrouvées.

De façon intéressante, il a été retrouvé un âge de survenue du même niveau de handicap (DSS 3 et 6) similaire dans les deux formes cliniques initiales de la maladie ; les malades atteints de SEP PP entrant dans la pathologie à un âge plus avancé [âge médian de 39 ans (100)]. Les hommes et les femmes atteignant le niveau DSS 3 au même âge selon leur genre quelle que soit leur forme clinique initiale, ces auteurs évoquent une influence du genre plus marquée sur cette évolution que le type initial de la maladie.

Notons que ce niveau de handicap évalué par l'échelle de Kurtzke n'est pas systématiquement corrélé à la gêne fonctionnelle ressentie par l'individu (troubles sensitifs douloureux ou sphinctériens invalidants dans une forme progressive n'atteignant pas le seuil d'un score DSS 6) (95).

Nous avons retrouvé dans notre étude une estimation du temps médian d'apparition du niveau DSS 6 confirmé de 10 ans dans les formes à début progressif, ce qui est identique aux données lorraines récemment publiées (104). Cependant, la plupart des études antérieurement publiées retrouvent des délais plus courts vers ce niveau de handicap : 4,5 ans (92), puis 6 ans (95) ; et 7,1 ans (101).

Malgré l'absence de traitement de fond actuellement validé dans les formes cliniques à début progressif ; le temps d'évolution vers des niveaux de handicap importants (DSS 6) semble accroître au fil du temps.

Nous pouvons évoquer le rôle du développement des thérapeutiques médicamenteuses symptomatiques et non médicamenteuses comme retardant potentiellement l'évolution vers le handicap moteur ; cependant cette tendance et ses explications sont à confirmer dans d'autres cohortes de suivi prospectif.

On observe également que les formes cliniques initialement progressives évoluent plus rapidement vers le handicap, ce qui avait précédemment été démontré. L'hypothèse du caractère plus « inflammatoire » des formes à début rémittent rapporté antérieurement ne semble donc pas correspondre à l'évolution plus lente du handicap retrouvée dans cette forme. Pour Kremenchutzky et al., la dégénérescence axonale existant déjà avant l'expression clinique dans les formes progressives serait prédéterminée. Ainsi des thérapeutiques ciblant ce mécanisme semblent intéressantes à développer.

Validité interne :

La validité interne de notre étude est liée tout d'abord à l'utilisation de la majeure partie des données de la base (1 720/1 770 patients) pour lesquelles des données clinico-démographiques ont été le plus souvent renseignées. Seuls 50 patients ont été exclus de l'analyse du fait d'un manque d'exhaustivité des données au moment de l'analyse (diagnostic trop récent). Le groupe de 1 720 patient semble donc représentatif et exhaustif pour la période étudiée. Seuls 10 patients n'ayant été vus une seule fois n'ont pas été inclus dans notre analyse de facteurs pronostiques.

Aussi, nous avons obtenu des renseignements cliniques dans l'année pour la majorité des patients de notre cohorte, ce qui renforce la validité interne de notre étude. Les données OFSEP rapportent également un délai médian d'obtention de la dernière évaluation clinique de 4 ans en 2015 (3,8 ans à Dijon), malgré un nombre de perdus de vue paraissant parfois important dans nos données de survie vers des niveaux de handicap élevés (31,5%) liés à un suivi devant être très long le cas échéant.

L'étude des niveaux de handicap fonctionnel est reproductible du fait de l'utilisation des mêmes échelles (de Kurtzke) au cours du temps, dans notre pratique quotidienne, et celle de la plupart des auteurs de différentes régions du Monde.

De plus, les niveaux de handicap utilisés dans cette étude sont facilement identifiables par le patient (limitation à la marche, utilisation d'une canne ou du fauteuil roulant), ce qui limite les biais de mémorisation et de classement (lié à la variabilité interindividuelle entre évaluateurs).

Nous avons comparé nos groupes de patients selon le type de présentation clinique de la maladie (rémittent ou progressif), ce qui est cohérent avec les critères récemment proposés par Lublin (94) plus représentatifs de l'activité et l'évolution naturelle de la maladie dans le temps, que les critères antérieurement utilisés.

Les résultats obtenus dans notre étude concernant les données clinico-démographiques et les facteurs pronostiques (cf validité externe) sont globalement similaires à ceux de la banque de données EDMUS de Lyon (96,99,101) ce qui renforce la validité interne de notre étude.

Limites de notre étude :

Les limites de notre étude sont d'abord constituées par le recrutement hospitalier (CHU) et unicentrique de nos patients. Une possible surestimation de la gravité de nos cas peut découler de ce recrutement ; nous noterons néanmoins que la majorité des patients nous sont adressés par des neurologues de ville ou d'hôpitaux généraux, limitant ce biais. De plus, nous comparons notre base de données à d'autres bases hospitalières unicentriques assujetties à des critères d'inclusion similaires, et nos données semblent comparables aux précédentes études réalisées issues de ces supports.

Les changements d'échelle diagnostique au cours du temps peuvent avoir induit une confusion dans l'esprit du clinicien. Cependant, les critères diagnostiques de type « survenue de deux poussées, ou une poussée et un argument à l'IRM ou sur le LCR » (selon les premiers critères de Poser définis en 1983) (152) restent assez comparables au cours du temps, ce qui garde notre étude comparable avec les précédentes. De plus, les données des patients extraites de la base pour analyse ont vu leurs critères diagnostiques de McDonald 2010 validés par le logiciel EDMUS selon les données informées par le clinicien.

Le recueil partiellement rétrospectif de nos données (année de début de la maladie, localisation des premiers signes cliniques) a pu induire un possible biais de mémorisation. En effet, certaines données demandées au patient lors de l'entretien initial avec le neurologue peuvent avoir été oubliées ou négligées (le premier signe neurologique de type paresthésies ou vertiges peuvent avoir été négligés par le patient, ou associés à une autre étiologie). Cela peut induire une sous-évaluation des formes initialement rémittentes, nos résultats sont malgré cela cohérents avec ceux de la littérature.

Ce biais inhérent au recueil rétrospectif des données semble expliquer en partie la différence significative de délai P1-P2 et de nombre moyen de poussées dans les 5 ans, observée entre les deux périodes dans nos résultats (le recueil de données étant devenu prospectif après 2000, et uniquement rétrospectif pour les patients se présentant après le début de leur maladie), comme cela est rapporté par d'autres auteurs (106,110,172). Un effet-centre semble aussi expliquer une prise en charge plus rapidement orientée et centralisée vers notre consultation au CHU de Dijon, depuis la création d'une unité d'hospitalisation de jour appelée Clibosep en 2002.

De même, le pourcentage de perdus de vue (31,5%) dans le calcul des délais vers l'apparition de niveau de handicap important (DSS 7) peut potentiellement induire une surestimation de l'évolution péjorative de la maladie, les patients les plus stables n'ayant pas poursuivi leur suivi médical dans notre centre ; cependant ce dernier est lié à la longue durée nécessaire pour observer de tels niveaux de handicap dans une maladie parfois lentement évolutive.

Par ailleurs, l'étude des données présentes dans notre base de données n'a pas permis l'évaluation d'autres facteurs pronostiques tels l'IRM (données insuffisamment renseignées dans la base), et les paramètres inflammatoires du LCR. Cela a été récemment étudié (113), la présence de bandes oligoclonales dans le LCR, et celle de lésions cérébrales à l'IRM initiale lors d'un SCI apparaissant comme associées (en analyse multivariée) à l'évolution vers une SEP cliniquement définie, et vers le handicap fonctionnel.

Perspectives :

Cette étude de cohorte observationnelle permet l'évaluation et la comparaison des données clinico-démographiques des patients atteints de sclérose en plaques dans notre région.

La transmission de ces données au niveau national permet de recueillir tous les 6 mois des informations sur la maladie (46 068 dossiers analysés en 2015 par l'OFSEP), afin de développer les connaissances et potentielles cibles de recherche sur la maladie.

De même, l'étude des facteurs pronostiques permet une approche plus pertinente des suivis et thérapeutiques éventuels à appliquer à des groupes ciblés de patients. Dans ce sens, de nouvelles études évaluant le rôle pronostique à long terme de l'atteinte radiologique cérébro-médullaire, des signes biologiques d'inflammation ainsi que des biomarqueurs pertinents, sont à développer dans ce domaine.

En effet, l'amélioration des connaissances cliniques et évolutives de la maladie permet d'orienter les thérapeutiques efficaces. Ces connaissances doivent de plus être enrichies de la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie.

VI. CONCLUSION

Notre étude unicentrique prospective de 1 720 patients issue de la banque de données bourguignonne de sclérose en plaques (SEP) utilisant le logiciel EDMUS confirme les études précédemment réalisées concernant les caractéristiques clinico-démographiques de la SEP.

Cette affection chronique atteint principalement des sujets jeunes, de sexe féminin dans deux tiers des cas environ. On retrouve davantage d'hommes parmi les malades présentant une forme primitivement progressive, et ces sujets sont majoritairement plus âgés au début de la maladie (≥ 40 ans), que dans les formes initialement rémittentes.

Chez les patients présentant des poussées au début de leur maladie, le délai médian retrouvé entre les deux premières est de deux ans. L'atteinte initiale concerne principalement les voies longues dans 42,1% des cas (signes sensitifs, moteurs, sphinctériens), puis l'atteinte du nerf optique dans 21,7% des cas. Cette dernière atteinte est plus représentée chez les femmes, seule ou associée à une atteinte du tronc cérébral. Le nombre médian de poussées est identique chez les hommes et les femmes : de 1 et 2 dans les 2 et 5 ans respectivement.

Les facteurs pronostiques associés à l'évolution vers une forme progressive sont l'âge supérieur ou égal à 30 ans et le sexe masculin ; la sémiologie initiale n'influe pas sur cette évolution, ce qui confirme les précédentes études.

L'évolution vers des niveaux de handicap sévères (utilisation d'une canne ou du fauteuil roulant) est retrouvée plus courte chez les patients présentant un début de maladie après l'âge de 30 ans. L'atteinte initiale du tronc cérébral, des voies longues et de plusieurs localisations simultanément confère également une évolution plus rapide vers le niveau DSS 6 qu'une névrite optique initiale isolée ; il en va de même pour le sexe masculin. En revanche, parmi les patients présentant un début progressif de la maladie, ni l'âge ni le sexe ne sont des facteurs pronostiques associés à ces niveaux élevés de handicap dans notre étude. Nous retrouvons un temps médian estimé d'évolution vers le score DSS 6 de 10 ans, ce qui est plus long que les valeurs précédemment retrouvées dans la littérature.

Ce délai médian estimé chez les patients présentant initialement une maladie rémittente est de 24,8 ans, comparable à celui des précédentes études dans des populations majoritairement non traitées. D'autres études longitudinales prospectives sont cependant nécessaires afin d'observer l'évolution de ces délais avec les thérapeutiques récemment développées.

Vu et permis d'imprimer,

A Dijon, le 31 Mai 2016

Le Président du Jury,



P. T. MOREAU

Le Doyen,



P. F. HUET

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, Pourmand S, Sahraian MA. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):209-21.
2. Cheng Q, Miao L, Zhang J, Guan YT, Liu ZG, Wang X, et al. Clinical features of patients with multiple sclerosis from a survey in Shanghai, China. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2008;14(5):671-8.
3. Hader WJ, Yee IML. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology*. 18 sept 2007;69(12):1224-9.
4. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2011;82(10):1132-41.
5. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 8 juill 2008;71(2):129-35.
6. Hammond SR, de Wyt C, Maxwell IC, Landy PJ, English D, McLeod JG, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Queensland, Australia. *J Neurol Sci*. sept 1987;80(2-3):185-204.
7. Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Hyllested K. Incidence of multiple sclerosis in Denmark 1948-1982: a descriptive nationwide study. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):1-10.
8. Lee JD, Guimond C, Yee IM, Vilariño-Güell C, Wu Z-Y, Traboulsee AL, et al. Incidence of Multiple Sclerosis and Related Disorders in Asian Populations of British Columbia. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. juill 2015;42(4):235-41.
9. Kurtzke JF, Kurland LT, Goldberg ID. Mortality and migration in multiple sclerosis. *Neurology*. déc 1971;21(12):1186-97.
10. Alter M, Leibowitz U, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. *Arch Neurol*. sept 1966;15(3):234-7.
11. Grimaldi LME, Palmeri B, Salemi G, Giglia G, D'Amelio M, Grimaldi R, et al. High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, southern Italy. *Neuroepidemiology*. 2007;28(1):28-32.
12. Nicoletti A, Lo Fermo S, Reggio E, Tarantello R, Liberto A, Le Pira F, et al. A possible spatial and temporal cluster of multiple sclerosis in the town of Linguaglossa, Sicily. *J Neurol*. août 2005;252(8):921-5.
13. Dean G, Elian M, de Bono AG, Asciak RP, Vella N, Mifsud V, et al. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2002;73(3):256-60.
14. Moreau T, Foulon S, Debouverie M, Weill A. Prevalence of multiple sclerosis in 2012 from the French health insurance data. *ECTRIMS congress 2015*.
15. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollot F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2012;18(8):1108-15.

16. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS One*. 2015;10(7):e0132033.
17. Smestad C, Sandvik L, Celius EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. nov 2009;15(11):1263-70.
18. Hirst C, Swingler R, Compston D a. S, Ben-Shlomo Y, Robertson NP. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2008;79(9):1016-21.
19. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. avr 2004;127(Pt 4):844-50.
20. Jadidi E, Mohammadi M, Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. sept 2013;19(10):1336-40.
21. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sørensen HT, Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2010;35(4):267-74.
22. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. août 1991;41(8):1193-6.
23. Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. déc 2010;16(12):1437-42.
24. Redelings MD, McCoy L, Sorvillo F. Multiple sclerosis mortality and patterns of comorbidity in the United States from 1990 to 2001. *Neuroepidemiology*. 2006;26(2):102-7.
25. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. mars 2015;21(3):282-93.
26. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology*. 31 mars 2009;72(13):1170-7.
27. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, Defer G, Rumbach L, Clavelou P, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol*. juill 2011;258(7):1304-11.
28. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain J Neurol*. oct 2012;135(Pt 10):2973-9.
29. Møller H, Kneller RW, Boice JD, Olsen JH. Cancer incidence following hospitalization for multiple sclerosis in Denmark. *Acta Neurol Scand*. sept 1991;84(3):214-20.
30. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):3-13.
31. Trisolini, M, Honeycutt, A, Wiener, J, Lesesne, S. Global Economic Impact of Multiple Sclerosis. For : Multiple Sclerosis International Federation. mai 2010.

32. Grimaud J, Auray J-P, Collectif SEP des villes et SEP des champs. L'évaluation médico-économique dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2004;160(1):23-34.
33. Fromont A, Lehanneur M-N, Rollot F, Weill A, Clerc L, Bonithon Kopp C, et al. Coûts de la sclérose en plaques en France. *Rev Neurol (Paris)*. juill 2014;170(6-7):432-9.
34. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med*. 25 déc 1986;315(26):1638-42.
35. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. févr 2004;3(2):104-10.
36. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747.
37. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 3 juin 1972;1(7762):1240-1.
38. Cazzullo CL, Smeraldi E. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 26 août 1972;2(7774):429-30.
39. Bertrams J, Höher PG, Kuwert E. Originally published as Volume 1, Issue 7869HL-A ANTIGENS IN MULTIPLE SCLEROSIS. *The Lancet*. 22 juin 1974;303(7869):1287.
40. Marrosu MG, Muntoni F, Murru MR, Spinicci G, Pischedda MP, Goddi F, et al. Sardinian multiple sclerosis is associated with HLA-DR4: a serologic and molecular analysis. *Neurology*. nov 1988;38(11):1749-53.
41. Isobe N, Gourraud P-A, Harbo HF, Caillier SJ, Santaniello A, Khankhanian P, et al. Genetic risk variants in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 16 juill 2013;81(3):219-27.
42. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, et al. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. *PloS One*. 2014;9(4):e95367.
43. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. nov 2015;64:13-25.
44. Agliardi C, Guerini FR, Saresella M, Caputo D, Leone MA, Zanzottera M, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene SNPs influence VDR expression and modulate protection from multiple sclerosis in HLA-DRB1*15-positive individuals. *Brain Behav Immun*. oct 2011;25(7):1460-7.
45. Orton S-M, Ramagopalan SV, Para AE, Lincoln MR, Handunnetthi L, Chao MJ, et al. Vitamin D metabolic pathway genes and risk of multiple sclerosis in Canadians. *J Neurol Sci*. 15 juin 2011;305(1-2):116-20.
46. Yamout B, Karaky NM, Mahfouz RAR, Jaber F, Estaitieh N, Shamaa D, et al. Vitamin D receptor biochemical and genetic profiling and HLA-class II genotyping among Lebanese with multiple sclerosis - A pilot study. *J Neuroimmunol*. 15 avr 2016;293:59-64.
47. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. nov 2013;45(11):1353-60.

48. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* juill 2014;13(7):700-9.
49. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* déc 2014;71(12):1506-13.
50. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2012;18(9):1334-6.
51. Kavak KS, Teter BE, Hagemeyer J, Zakalik K, Weinstock-Guttman B, New York State Multiple Sclerosis Consortium. Higher weight in adolescence and young adulthood is associated with an earlier age at multiple sclerosis onset. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2015;21(7):858-65.
52. Wesnes K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, et al. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the EnvIMS study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2015;21(4):388-95.
53. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):109-20.
54. Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P, Boudewyn AC, Huang L, Marrietta P, et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology.* 12 juill 2000;55(1):55-61.
55. Nielsen NM, Bager P, Simonsen J, Hviid A, Stenager E, Brønnum-Hansen H, et al. Major stressful life events in adulthood and risk of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2014;85(10):1103-8.
56. Gunnarsson M, Udumyan R, Bahmanyar S, Nilsagård Y, Montgomery S. Characteristics in childhood and adolescence associated with future multiple sclerosis risk in men: cohort study. *Eur J Neurol.* juill 2015;22(7):1131-7.
57. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2832-8.
58. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 20 nov 2012;79(21):2140-5.
59. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* juin 2010;9(6):599-612.
60. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 1 sept 2009;73(9):696-701.
61. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain J Neurol.* oct 2007;130(Pt 10):2589-95.
62. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and

multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* mars 2015;14(3):263-73.

63. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* déc 2011;17(6):659-76.
64. Lumsden CE. The immunogenesis of the multiple sclerosis plaque. *Brain Res.* 21 mai 1971;28(3):365-90.
65. Poser CM. Pathogenesis of multiple sclerosis. A critical reappraisal. *Acta Neuropathol (Berl).* 1986;71(1-2):1-10.
66. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 25 oct 2008;372(9648):1502-17.
67. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* nov 2005;128(Pt 11):2705-12.
68. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain J Neurol.* mai 2009;132(Pt 5):1175-89.
69. Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, Koch-Henriksen N, Lucchinetti CF, Sørensen PS, et al. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* oct 2010;133(10):2983-98.
70. Wujek JR, Bjartmar C, Richer E, Ransohoff RM, Yu M, Tuohy VK, et al. Axon loss in the spinal cord determines permanent neurological disability in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 2002;61(1):23-32.
71. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci.* 15 févr 2003;206(2):165-71.
72. Romme Christensen J, Börnsen L, Khademi M, Olsson T, Jensen PE, Sørensen PS, et al. CSF inflammation and axonal damage are increased and correlate in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2013;19(7):877-84.
73. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain J Neurol.* déc 2006;129(Pt 12):3165-72.
74. McMurran CE, Jones CA, Fitzgerald DC, Franklin RJM. CNS Remyelination and the Innate Immune System. *Front Cell Dev Biol.* 2016;4:38.
75. Rawji KS, Mishra MK, Yong VW. Regenerative Capacity of Macrophages for Remyelination. *Front Cell Dev Biol.* 2016;4:47.
76. Libbey JE, McCoy LL, Fujinami RS. Molecular mimicry in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:127-47.
77. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Pluchino S. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* avr

2015;127-128:1-22.

78. Heppner FL, Greter M, Marino D, Falsig J, Raivich G, Hövelmeyer N, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis. *Nat Med.* févr 2005;11(2):146-52.
79. Greter M, Heppner FL, Lemos MP, Odermatt BM, Goebels N, Laufer T, et al. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat Med.* mars 2005;11(3):328-34.
80. McMahon EJ, Bailey SL, Castenada CV, Waldner H, Miller SD. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. *Nat Med.* mars 2005;11(3):335-9.
81. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud D-A. Involvement of CD8(+) T Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2015;6:604.
82. Pröbstel A-K, Sanderson NSR, Derfuss T. B Cells and Autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16576-92.
83. Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, Matsushita T, Horikawa M, Kountikov EI, et al. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature.* 8 nov 2012;491(7423):264-8.
84. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* 5 nov 2012;8(11):613-23.
85. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H, O'Connor KC, Ritchie AM, Shearer A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Ann Neurol.* juin 2009;65(6):639-49.
86. Kanter JL, Narayana S, Ho PP, Catz I, Warren KG, Sobel RA, et al. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. *Nat Med.* janv 2006;12(1):138-43.
87. Brennan KM, Galban-Horcajo F, Rinaldi S, O'Leary CP, Goodyear CS, Kalna G, et al. Lipid arrays identify myelin-derived lipids and lipid complexes as prominent targets for oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 15 sept 2011;238(1-2):87-95.
88. Calabrese M, Gallo P. Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* août 2009;15(8):933-41.
89. Popescu BFG, Bunyan RF, Parisi JE, Ransohoff RM, Lucchinetti CF. A case of multiple sclerosis presenting with inflammatory cortical demyelination. *Neurology.* 17 mai 2011;76(20):1705-10.
90. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012;12:11.
91. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* oct 2012;135(Pt 10):2952-61.
92. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*

J Neurol. févr 1989;112 (Pt 1):133-46.

93. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. avr 1996;46(4):907-11.
94. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
95. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol*. févr 1993;116 (Pt 1):117-34.
96. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. mars 2006;129(Pt 3):595-605.
97. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain J Neurol*. juill 2010;133(Pt 7):1914-29.
98. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 1 oct 1999;122(10):1941-50.
99. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 16 nov 2000;343(20):1430-8.
100. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. juill 2010;133(Pt 7):1900-13.
101. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain J Neurol*. avr 2003;126(Pt 4):770-82.
102. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain J Neurol*. avr 1991;114 (Pt 2):1045-56.
103. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 24 janv 2006;66(2):172-7.
104. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. sept 2008;15(9):916-21.
105. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain J Neurol*. déc 1990;113 (Pt 6):1597-628.
106. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain J Neurol*. déc 1989;112 (Pt 6):1419-28.
107. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlaş N, Ağaoğlu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*. sept 1998;51(3):765-72.

108. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2003;9(3):260-74.
109. Broman T, Andersen O, Bergmann L. Clinical studies on multiple sclerosis. I. Presentation of an incidence material from Gothenburg. *Acta Neurol Scand.* janv 1981;63(1):6-33.
110. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand.* avr 1982;65(4):248-66.
111. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2001;7(1):59-65.
112. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain J Neurol.* juin 1980;103(2):281-300.
113. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* juill 2015;138(Pt 7):1863-74.
114. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain J Neurol.* févr 1993;116 (Pt 1):135-46.
115. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain J Neurol.* mars 1998;121(Pt 3):495-503.
116. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 17 janv 2002;346(3):158-64.
117. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* mars 2008;131(Pt 3):808-17.
118. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain J Neurol.* mars 2006;129(Pt 3):584-94.
119. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* avr 1999;122(Pt 4):625-39.
120. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of Progressive Phase is an Age Dependent Clinical Milestone in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2013;19(2):188-98.

121. Mendez MF, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or « Marburg's disease ». *Neurology*. juill 1988;38(7):1153-5.
122. Nunes JC, Radbruch H, Walz R, Lin K, Stenzel W, Prokop S, et al. The most fulminant course of the Marburg variant of multiple sclerosis-autopsy findings. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2015;21(4):485-7.
123. Letournel F, Cassereau J, Scherer-Gagou C, Bernard I, Mercat A, Gray F, et al. An autopsy case of acute multiple sclerosis (Marburg's type) during pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg*. mai 2008;110(5):514-7.
124. Chaodong Wang null, Zhang K-N, Wu X-M, Gang Huang null, Xie X-F, Qu X-H, et al. Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2008;14(3):418-24.
125. Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol*. juill 2014;13(7):740-6.
126. Lucchinetti CF, GavriloVA RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. juill 2008;131(Pt 7):1759-75.
127. Sayao A-L, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of « benign » multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 13 févr 2007;68(7):496-500.
128. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology*. févr 1986;36(2):238-43.
129. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 1987;50(5):511-6.
130. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 5 sept 2015;386(9997):974-81.
131. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. juin 2016.
132. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H-P, Miller DH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. nov 2009;8(11):987-97.
133. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 18 juill 2012;308(3):247-56.
134. Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a

versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PloS One*. 2015;10(6):e0127960.

135. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):899-910.
136. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 17 mai 2011;76(20):1697-704.
137. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. févr 2014;89(2):225-40.
138. Ratchford JN, Costello K, Reich DS, Calabresi PA. Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology*. 6 nov 2012;79(19):2002-4.
139. Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC*. avr 2016;7(2):159-65.
140. Linker RA, Lee D-H, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain J Neurol*. mars 2011;134(Pt 3):678-92.
141. Pitarokoili K, Ambrosius B, Meyer D, Schrewe L, Gold R. Dimethyl Fumarate Ameliorates Lewis Rat Experimental Autoimmune Neuritis and Mediates Axonal Protection. *PloS One*. 2015;10(11):e0143416.
142. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1098-107.
143. Khatri BO, Garland J, Berger J, Kramer J, Sershon L, Olapo T, et al. The effect of dimethyl fumarate (TecfideraTM) on lymphocyte counts: A potential contributor to progressive multifocal leukoencephalopathy risk. *Mult Scler Relat Disord*. juill 2015;4(4):377-9.
144. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard J-P, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*. 8 mars 2016;86(10):920-30.
145. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. mars 2014;13(3):247-56.
146. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 21 déc 2002;360(9350):2018-25.
147. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1997;62(2):112-8.

148. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 24 nov 2012;380(9856):1819-28.
149. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology.* 3 avr 2012;78(14):1069-78.
150. De Seze J, Arnold D, Giovannoni G, Montalban X, Sauter A, Chin P, et al. Efficacité et sécurité de l'ocrelizumab chez les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive : résultats d'ORATORIO, étude de phase III, en double-insu, contrôlée par placebo. *Rev Neurol (Paris).* avr 2016;172, Supplement 1:A96.
151. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord.* mars 2015;4(2):159-69.
152. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* mars 1983;13(3):227-31.
153. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* nov 1997;120 (Pt 11):2059-69.
154. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 2001;50(1):121-7.
155. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». *Ann Neurol.* déc 2005;58(6):840-6.
156. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.
157. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2006;77(7):830-3.
158. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* août 2007;6(8):677-86.
159. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 1992;55(8):671-6.
160. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.

161. Couvreur G. Histoire naturelle du handicap dans la sclérose en plaques à partir de la base bourguignonne de données EDMUS [Mémoire de DEA : Médecine]. Dijon; 2003.
162. Midgard R, Riise T, Svanes C, Kvåle G, Nyland H. Incidence of multiple sclerosis in Møre and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. An age-period-cohort analysis. *Brain J Neurol.* févr 1996;119(Pt 1):203-11.
163. Westerlind H, Boström I, Stawiarz L, Landtblom A-M, Almqvist C, Hillert J. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* oct 2014;20(12):1578-83.
164. Fasbender P, Kolmel HW. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology.* 2008;30(3):147-51.
165. Celius EG, Vandvik B. Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *Eur J Neurol.* sept 2001;8(5):463-9.
166. Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci.* 15 sept 2003;213(1-2):1-6.
167. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* nov 2006;5(11):932-6.
168. Palacios N, Alonso A, Brønnum-Hansen H, Ascherio A. Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Ann Epidemiol.* juill 2011;21(7):536-42.
169. Magyari M, Koch-Henriksen N, Pflieger CC, Sørensen PS. Reproduction and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* oct 2013;19(12):1604-9.
170. Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology.* 6 mars 2007;68(10):779-81.
171. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 févr 2003;206(2):135-7.
172. Fog T, Linnemann F. The course of multiple sclerosis in 73 cases with computer-designed curves. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1970;47:3-175.

Titre de la thèse : La Banque de Données Bourguignonne de la Sclérose en Plaques EDMUS

Auteur : Nathalie DEHAN

Résumé :

Objectifs : décrire les caractéristiques des patients atteints de Sclérose en Plaques (SEP) à Dijon, et étudier les facteurs pronostiques associés à l'évolution de la maladie.

Matériel et méthodes : le 2 octobre 2015, tous les patients atteints de SEP selon les critères McDonald 2010 intégrés à la base de données EDMUS à Dijon sont inclus. Les données clinico-démographiques des patients sont comparées, puis les facteurs pronostiques évolutifs vers une forme SP (secondairement progressive), une deuxième poussée, un niveau de handicap DSS 3/4, 6 et 7 sont étudiés.

Résultats : la population est composée de 1 720 patients, dont 73% de femmes, d'âge moyen 33,3 ans ; et 202 formes PP [plus âgés au diagnostic et représentés par plus d'hommes ($p < 0,0001$)]. Le nombre médian de poussées dans les 2 et 5 premières années est de 1 et 2 respectivement. L'estimation du délai médian vers le score DSS6 est de 10 ans (IC95 : 9,15-12,42) dans les formes PP, et de 24,8 ans (IC : 23,25-27) dans les formes rémittentes d'emblée. L'âge initial ≥ 30 ans et le sexe masculin sont des facteurs de risque d'évolution vers une forme SP ($p < 0,001$), et vers un DSS 3/4 et 6. Une névrite optique initiale est associée à un meilleur pronostic qu'une atteinte des voies longues (HR = 1,53 ; IC95 = 1,20-1,95 ; $p = 0,005$). Le sexe et l'âge ne sont pas des facteurs de risque d'évolution vers un score DSS 6 ($p = 0,469$ et $0,826$ respectivement) ou 7 ($p = 0,814$ et $0,737$) dans les formes PP.

Conclusion : l'étude de notre cohorte bourguignonne aux caractéristiques clinico-démographiques comparables aux précédentes, confirme les facteurs pronostiques associés à une évolution péjorative précédemment rapportés.

Mots-clés :

Sclérose en plaques, EDMUS, Dijon, unicentrique, observationnelle, pronostique, survie, handicap.