



HAL
open science

Epilepsies et sclérose en plaques : apports diagnostiques et pronostiques

Philippe Manceau

► **To cite this version:**

Philippe Manceau. Epilepsies et sclérose en plaques : apports diagnostiques et pronostiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01732620

HAL Id: hal-01732620

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732620v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par
Philippe MANCEAU

le 25 septembre 2013

EPILEPSIES ET SCLEROSE EN PLAQUES :
APPORTS DIAGNOSTIQUES ET
PRONOSTIQUES.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Hervé VESPIGNANI	Président
M. le Professeur René ANXIONNAT	}
M. le Professeur Marc DEBOUVERIE	}
M. le Professeur Louis MAILLARD	} Juges
Mme le Docteur Mathilde SAUVEE	}

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert
 PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean
 PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul
 VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
 Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Serguei MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)
Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteure Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))
Docteure Lina BOLOTINE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI,

Professeur de Neurologie, Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Vous nous avez toujours soutenu dans nos différents projets. L'image de la neurologie, que vous nous avez inculquée, restera une ligne directrice pour l'ensemble de notre exercice.

Veillez recevoir l'expression de notre plus sincère gratitude et de notre plus profond respect.

A nos maîtres et juges,

Monsieur le Professeur René ANXIONNAT,

Professeur de Radiologie.

Votre simplicité et votre compétence rend le fait de vous côtoyer des plus agréables, d'autant plus que vous le faites toujours avec le sourire. Vous avez accepté de juger ce travail sans la moindre hésitation, soyez-en remercié. Veuillez recevoir l'expression de notre plus sincère sympathie.

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE,

Professeur de Neurologie.

La porte de votre bureau a toujours été ouverte pour nous écouter, nous orienter, nous conseiller. Ce travail est celui que vous avez initié puis guidé. Merci d'accepter de le juger. Veuillez recevoir notre plus sincère reconnaissance et l'expression de notre plus sincère amitié.

Monsieur le Professeur Louis MAILLARD,

Professeur de Neurologie.

Vous nous avez initié à l'électroencéphalographie et vous avez transmis une part de votre expertise sémiologique. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

Mme le Docteur Mathilde SAUVEE,

Docteur en Neurologie.

Vous nous avez beaucoup appris, nous espérons vous avoir aidé en échange. Derrière votre apparence parfois détachée, c'est une grande rigueur professionnelle ainsi qu'une sympathie à toute épreuve qui vous caractérise. Veuillez recevoir l'expression de notre plus profonde gratitude et de notre amitié sincère.

A nos maîtres de stages, qui ont contribué à notre formation et à l'ensemble des neurologues que nous avons été amené à côtoyer.

A Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER,

Merci pour votre enseignement de la neuro-oncologie : un domaine difficile de la neurologie mais ô combien enrichissant au final. Merci à l'équipe que vous avez su fédérer autour de cette activité.

A Monsieur le Docteur Patrick BEAUCHESNE,

Merci pour votre sympathie à toute épreuve.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre VIGNAL,

Les échanges avec vous nous auront permis de nous évader sans culpabiliser.

A Monsieur le Docteur Nicolaie GOSPODARU,

Toujours de bonne humeur, toujours un mot pour rire. Merci pour votre bonhomie.

A l'ensemble des Professeurs et Docteurs en Neurologie du CHU de NANCY,

Ces quelques années parmi vous auront été très fructueuses. Merci de nous avoir accueilli.

A Monsieur le Docteur Etienne GODET et Monsieur le Docteur Marc WAGNER,

Nos premiers pas dans la neurologie se sont faits sous votre responsabilité directe. Merci pour votre accueil et votre jovialité quotidienne. Recevez tous les deux l'expression de notre amitié sincère.

A Madame le Docteur Tatiana ONEA et Monsieur le Docteur Jérôme LEROND,

Ce semestre en psychiatrie aura été très enrichissant à bien des égards : expérience professionnelle mais aussi expérience de vie. Merci de nous avoir permis de nous épanouir durant ces quelques mois sous votre responsabilité.

A Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT et Madame le Docteur Emilia FRENTIU,

Les chocs septiques ne nous font plus peur grâce à vous. Ce furent six mois difficiles dans votre service mais ô combien formateurs sur le plan médical. Merci d'avoir rendu ce semestre aussi intéressant.

Aux Docteurs Jean-Eric WERNER, Eric VADIAT, Véronique BRAUN, Joëlle RIVAIL, Evelyne PLANQUE, Bernard HUTTIN, Sébastien DELASSAUX, Sophie MAILLARD, Joseph DIB, Isabelle GODET-KIESEL, Yves NULLANS, Alain JAGER, Olivier GAL, Christian SCHERER, Nabil KARDOUS, Serge SAAD, Nicolas SEILER, Jacques REIS,
Merci de nous avoir accueilli dans vos services ou dans vos cabinets et de nous avoir mis à disposition les informations nécessaires pour mener à bien ce travail de thèse. Recevez notre plus sincère gratitude.

A Mme le Docteur Clotilde LATARCHE,

Merci pour votre patience, votre sourire et votre aide pour mener à bien l'analyse statistique de ce travail.

A ma femme Emilie,

Tu auras vécu mon internat avec ses moments de stress et de désarroi : merci d'avoir été toujours là pour me soutenir. Cette année aura été riche en événements heureux, faisons en sorte que cela continue.

A mes parents Papa et Maman,

Vous m'avez toujours encouragé dans mes études et offert les conditions idéales pour les réussir. Ma réussite est le fruit de la vôtre. Merci.

A mon frère Richard,

Je te dis souvent non pour tes escapades farfelues, j'espère que j'aurai plus l'occasion de te dire oui dorénavant.

A Tonton Georges,

Merci d'avoir éveillé ma curiosité et de m'avoir appris la causticité.

A ma grand-mère,

Tu aurais été fière de moi.

A Lise, Nicolas et Romain,

Les meilleurs amis que mes études m'aient offerts.

A tous mes autres co-externes et amis,

En souvenir des moments partagés à la fac, à la bibliothèque, en conférences, à la machine à café, chez l'Auvergnat qui fait des sandwiches au confit de canard, ou ailleurs.

A tous mes amis du collège et du lycée : Thibault, Rudy, Julie, Clément, Géraldine, Eric, Benjamin et aux autres,

Nous nous sommes connus boutonneux. Vous êtes devenus de belles personnes.

A Aicha,

أنا طبيب أعصاب الآن

A Solène et Simon,

Les semestres avec vous auront été les plus plaisants.

A mes autres co-internes,

A Anna et Mélodie,

Deux jolies rencontres nancéiennes.

A Stéphanie et Romain,

Pour les longues heures passées sous la paillasse.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	17
<i>Epilepsies et sclérose en plaques.....</i>	17
<i>Preuves anatomiques d'une atteinte corticale au cours de la sclérose en plaques.....</i>	19
<i>Objectifs.....</i>	20
MATERIELS ET METHODES.....	21
<i>Patients inclus.....</i>	21
<i>Données cliniques concernant la sclérose en plaques.....</i>	21
<i>Données cliniques concernant les épilepsies.....</i>	22
<i>Analyses statistiques.....</i>	23
RESULTATS.....	24
<i>Description des patients inclus constituant le groupe EpiSEP.....</i>	24
<i>Comparaison du groupe EpiSEP aux autres patients du ReLSEP.....</i>	27
<i>Description des patients entrant dans la SEP par une épilepsie : groupe EpiCIS.....</i>	28
DISCUSSION.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	37
ANNEXES.....	44

LISTE DES ABREVIATIONS :

CD20 : Cluster of Differentiation 20.

CIS : Syndrome Cliniquement Isolé.

DIR : Double Inversion Recovery.

EDSS : Expanded Disability Status Scale.

EEG : ElectroEncephaloGramme.

FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion Recovery.

IC : Intervalle de Confiance.

Il-1 β : Interleukine-1 β .

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

INVS : Institut National de Veille Sanitaire.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

KIR-4.1 : K⁺ Inward Rectifier-4.1.

LCS : Liquide Cérébro-Spinal.

NMDA : N-methyl-D-aspartique.

PP : Primaire Progressive.

ReLSEP : Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques.

RIS : Syndrome Radiologiquement Isolé.

RR : Rémittente-Récurrente.

SB : Substance Blanche.

SEM : Standard Error Mean.

SEP : Sclérose en plaques.

SNC : Système Nerveux Central.

SP : Secondairement Progressive.

Th1 : T helper 1.

TNF α : Tumor Necrosis Factor α .

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1.

VLA-4 : Very Late Antigen 4.

vs : versus.

INTRODUCTION :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC). Elle affecte préférentiellement les sujets jeunes à partir de la troisième ou quatrième décennie de vie¹ et constitue la première cause de handicap non traumatique dans cette population^{2,3}. La France peut être considérée comme un pays à prévalence moyenne de SEP, estimée à 94,7 (94,3-95,1) cas pour 100.000 habitants avec des disparités importantes sur son territoire⁴. La Lorraine correspond à une zone de haute prévalence de SEP en France, avec une prévalence évaluée à 188,2 (182,7-193,8) cas pour 100.000 habitants⁵.

Epilepsies et sclérose en plaques :

La SEP est une maladie de la substance blanche (SB) associée à une atteinte corticale de description plus récente^{6,7}. Les épilepsies sont, quant à elles, les témoins d'une atteinte de la substance grise corticale. Il semble donc intéressant d'envisager un lien entre épilepsies et SEP. Le concept d'épilepsies en lien avec la SEP a émergé dès la fin du XIX^{ème} siècle. En 1875, Leube rapporte la survenue d'une crise généralisée nocturne unique chez un patient atteint de SEP⁸. Puis, en 1940, Störing rapporte des crises répétées motrices partielles chez un patient présentant des lésions de démyélinisation diffuses des deux hémisphères en *post-mortem*⁹.

En 1961, la première réelle étude de cohorte sur 289 patients atteints de SEP rapporte une prévalence de patients épileptiques de 4,5%¹⁰. Par la suite, de nombreuses études ont confirmé une prévalence augmentée des épilepsies chez les patients atteints de SEP, variant de 0,5% à 8,3%¹¹⁻³² (**Tableau 1**). Cette prévalence est supérieure à la population générale, où elle varie selon les études de registres de 0,27% à 1,77%³³ et renforce l'hypothèse d'un lien entre SEP et épilepsies.

Crises épileptiques et épilepsies peuvent se manifester à différents moments au cours de l'histoire naturelle de la SEP :

1. elles peuvent précéder le diagnostic de SEP¹⁵. Spatt en 1995 et Striano en 2003 rapportent deux cas d'épilepsie partielle continue comme premier événement clinique chez deux jeunes patients de 24 et 21 ans respectivement^{34,35}. Dans leurs études de cohorte de patients atteints d'épilepsies en lien avec la SEP, 48% des patients pour Kinnunen et Wilkström et 11% pour Moreau et collaborateurs présentent une épilepsie comme premier événement clinique^{18,22} ;

2. elles peuvent constituer la seule manifestation d'une poussée³⁶. Spatt en 1994 rapporte un cas de crise dysphasique simple comme seule manifestation d'une poussée chez un patient atteint de SEP³⁷ ;
3. elles peuvent accompagner une poussée^{19,24} ;
4. ou encore survenir au cours d'une forme progressive^{21,26,29,30}.

Etudes	Nombre de sujets atteints de SEP	Nombre de sujets atteints de SEP et d'épilepsies	Type de crises			
			Partielle simple	Partielle complexe	Secondairement généralisée	Généralisée d'emblée
Drake and MacRae, Neurology 1961 ¹⁰	289	13 (4,5%)	4	1	7	1
Matthews, Q J Med 1962 ¹¹	200	12 (6%)	-	1	3	4
Oftedal and al, Acta Neurol Scand 1965 ¹²	127	3 (2,3%)	0	0	0	3
Hopf and al, Z Neurol 1970 ¹³	3606	19 (0,5%)	6	2	2	9
Cendrowski and Majkowski, J Neurol Sci 1972 ¹⁴	500	17 (3,4%)	3	1	7	6
Trouillas and Courjon, Epilepsia 1972 ¹⁵	132	10 (7,6%)	1	0	1	8
Ritter and Poser, MMW Munch Med Wochenschr 1974 ¹⁶	812	5 (0,6%)	1	0	0	4
Shibasaki and al, J Neurol Sci 1981 ¹⁷	60	5 (8,3%)	-	-	-	-
Shibasaki and al, J Neurol Sci 1981 ¹⁷	204	2 (0,9%)	-	-	-	-
Kinnunen and Wikström, Epilepsia 1986 ¹⁸	599	21 (3,5%)	7		5	9
Büttner and al, Nervenarzt 1989 ¹⁹	330	14 (4,2%)	3	-	-	9
Ghezzi and al, Eur Neurol 1990 ²⁰	1459	34 (2,3%)	-	-	-	-
Engelsen and Gronning, Seizure 1997 ²¹	423	17 (4,0%)	1	4	11	1
Moreau and al, Epilepsia 1998 ²²	402	17 (4,2%)	13	0	0	4
Olafsson and al, Epilepsia 1999 ²³	188	5 (2,7%)	1	2	2	0
Sokic and al, Epilepsia 2001 ²⁴	268	20 (7,4%)	2	1	14	3
Nyquist and al, Mayo Clin Proc 2002 ²⁵	5715	85 (1,5%)	4	7	14	2
Eriksson and al, Mult Scler 2002 ²⁶	255	20 (7,8%)	6		2	12
Gambardella and al, Can J Neurol 2003 ²⁷	350	16 (4,6%)	-	5	-	2
Striano and al, Neurol Sci 2003 ²⁸	270	13 (4,8%)	1	3	8	1
Nicoletti and al, Epilepsia 2003 ²⁹	195	5 (2,6%)	0	0	4	1
Martinez-Juarez and al, Epilepsy Research 2009 ³⁰	122	8 (6,55%)	5	0	3	
Catenoix and al, Mult Scler 2011 ³¹	5041	67 (1,3%)	-	-	-	-
Etemadifar and al, Arch Iran Med 2012 ³²	3522	81 (2,3%)	-	-	-	-

Tableau 1 : Résumé des différentes études de prévalence de patients épileptiques atteints de SEP.

Preuves anatomiques d'une atteinte corticale au cours de la sclérose en plaques :

Hormis les études de prévalence suggérant un lien entre épilepsies et SEP, des études anatomopathologiques et radiologiques ont renforcé cette hypothèse.

En 1962, Brownell et Hughes ont établi une cartographie des plaques de démyélinisation parmi 22 cerveaux de patients décédés atteints de SEP. 74% étaient au sein de la substance blanche et 26% dans une autre localisation : 17% de topographie juxtacorticale, 4% au sein de la substance grise des noyaux gris centraux et 5% exclusivement intracorticale³⁸. L'observation de plaques intracorticales pures a été confortée par les travaux de Lumsden. Sur ses 60 cas observés, il avait mis en évidence, chez 93% d'entre eux, une atteinte corticale à un degré variable³⁹. Ces plaques corticales sont de composition différente des plaques classiques de SEP :

1. elles sont théoriquement moins inflammatoires, avec une population dominante de cellules microgliales ramifiées⁴⁰ ;
2. et pourraient être indépendantes du processus inflammatoire médié par les lymphocytes T⁴¹.

La visualisation de plaques intracorticales pures du vivant du patient est difficile. Les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont longtemps été mises en défaut. En effet, les plaques intracorticales sont difficilement visibles au cours des séquences T2 conventionnelles du fait de leur technique d'acquisition, avec un temps de relaxation prolongé, réduisant le contraste substance grise-substance blanche⁴². En 1999, Kidd et collaborateurs comparent la sensibilité de l'IRM 0.6 Tesla à l'histologie *post-mortem* pour visualiser ces plaques corticales⁴². Ils prouvent, sur l'étude de deux cerveaux, la faible sensibilité de l'IRM à visualiser les plaques intracorticales pures en comparaison à l'anatomopathologie *post-mortem*. Dans la même idée, Geurst et collaborateurs ont étudié neuf cerveaux de patients décédés atteints de SEP progressive⁴³. En IRM 1.5 Tesla *post-mortem* suivi d'une analyse histologique, il démontre que 3% et 5% des plaques intracorticales détectées en immunohistochimie sont visualisées en IRM avec des séquences T2 Spin-Echo et 3D FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) respectivement. La visualisation des plaques de siège juxta-corticale est en revanche plus aisée, respectivement de 22 et 41%.

Les évolutions technologiques en IRM ont permis une amélioration de la sensibilité pour visualiser les plaques intracorticales. Kangarlu et collaborateurs suggèrent que l'utilisation d'IRM de forte puissance, notamment de 8 Tesla, permet d'augmenter la sensibilité de la

technique dans ce but⁴⁴. Aussi, l'apparition de techniques d'acquisition dites de Double-Inversion Recovery (DIR) améliore encore la rentabilité de l'IRM pour la mise en évidence des plaques corticales, permettant notamment une meilleure différenciation des localisations juxta-corticales de celles intracorticales pures^{45,46}.

Objectifs :

Les significations diagnostique et pronostique de la survenue d'une épilepsie au cours de la SEP n'ont jamais été étudiées sur une grande cohorte. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à étudier ces deux aspects cliniques.

MATERIELS ET METHODES :

Patients inclus :

Dans cette étude, les sujets inclus sont issus du Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques (ReLSEP). Le ReLSEP regroupe l'ensemble des cas de SEP de la région Lorraine et de la Haute-Marne, soit une population de 2.534.959 habitants selon le dernier recensement de population de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) en 2010. Il collecte ainsi l'ensemble des informations cliniques des patients atteints de SEP : données démographiques, histoire de la maladie, âge à la première poussée, âge au diagnostic de SEP, types d'événements démyélinisants, évolution du score EDSS (Expanded Disability Status Scale)⁴⁷ (**Annexe 2**), données biologiques sur le liquide cérébro-spinal et historique des traitements. Depuis 2009, ce registre prospectif est labellisé par l'INSERM (Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale) et l'INVS (Institut Nationale de Veille Sanitaire). Comparativement aux autres cohortes à nette prédominance hospitalière, le ReLSEP vise à inclure tous les patients atteints de SEP en Lorraine et Haute-Marne grâce à une procédure croisant les données des neurologues, de l'Assurance Maladie, du réseau de santé LORSEP, des hôpitaux de la région et des laboratoires de biologie analysant le liquide cérébro-spinal (LCS)^{5,48}. La confidentialité et la sécurité des informations disponibles dans le ReLSEP sont réglementées par la loi française « Informatique et Liberté ».

Les patients avec antécédent d'épilepsies ont été sélectionnés en novembre 2012. L'ensemble de leurs dossiers a été ensuite rétrospectivement analysé dans le but de caractériser leur épilepsie.

Données cliniques concernant la sclérose en plaques :

Le diagnostic de SEP était porté en fonction des critères diagnostiques en vigueur au moment des premières manifestations cliniques de nos patients : critères de Poser en 1983, critères de Mc Donald en 2001, 2005 et 2010⁴⁹⁻⁵². La forme de SEP était déterminée en fonction de la classification clinique de Lublin et Reingold : SEP rémittente-récurrente (RR), SEP primaire progressive (PP), SEP secondairement progressive (SP)⁵³. Une poussée de SEP se définissait comme l'apparition, la réapparition ou l'aggravation durant plus de 24 heures d'un symptôme neurologique et généralement partiellement ou complètement résolutif^{54,55}.

Données cliniques concernant les épilepsies :

Une crise d'épilepsie se définit comme la survenue d'un phénomène transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau⁵⁶. L'épilepsie se définit comme une maladie du cerveau caractérisée par une prédisposition à générer des crises d'épilepsie et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette condition. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise d'épilepsie⁵⁶. Nous avons caractérisé les épilepsies en fonction de la description clinique des crises, des anomalies électroencéphalographiques critiques, per-critiques et inter-critiques. En cas de signe clinique remplissant la définition d'épilepsie, les crises focales ont été distinguées des crises apparemment généralisées.

Les crises focales ont été classées en six types de crises en fonction du degré d'altération de la conscience : 1/ crise focale sans altération de la conscience, 2/ avec éléments moteurs ou autonomes observables, 3/ impliquant des phénomènes psychiques ou sensoriels subjectifs, 4/ avec altération de la conscience, 5/ évoluant vers une crise convulsive bilatérale, 6/ évoluant vers un état de mal partiel⁵⁷. Parmi les crises apparemment généralisées, nous avons distingué les crises tonico-cloniques généralisées des états de mal généralisés⁵⁷.

Concernant l'analyse des EEG inter-critiques, différents aspects ont été identifiés : 1/ EEG normal, 2/ anomalie du rythme de fond, 3/ focalisation lente, 4/ focalisation paroxystique, 5/ grapho-éléments diffus et 6/ présence d'une décharge critique. Le nombre de crises dans l'histoire clinique des patients a également été relevé ainsi que le délai entre la première crise d'épilepsie et la première poussée typique de SEP. Enfin, la sévérité de l'épilepsie a été évaluée sur sa pharmacosensibilité : épilepsie bénigne (évolution spontanément favorable sans traitement), épilepsie pharmacosensible (épilepsie rapidement contrôlée avec un traitement médical adapté et possibilité de stopper le traitement sans récurrence), épilepsie pharmacodépendante (épilepsie contrôlée sous traitement médicamenteux adapté et récurrence à l'arrêt du traitement), épilepsie pharmacorésistante (crises invalidantes persistantes après deux années de traitement bien suivi, ayant utilisé au moins trois médicaments antiépileptiques majeurs seuls et en association).

L'imputabilité de la SEP dans la survenue de crises a été déterminée en fonction de l'histoire clinique, des enregistrements EEG per-critiques, post-critiques et inter-critiques et des examens d'imagerie cérébrale en IRM à la recherche d'une autre origine des manifestations épileptiques. Ainsi, il a été établi une signification différente des crises sur l'histoire de la SEP :

1. soit la crise inaugurale est synonyme de syndrome cliniquement isolé (CIS) et constitue un mode d'entrée dans la pathologie inflammatoire. Les patients remplissant cette définition constituent le groupe EpiCIS ;
2. soit une crise constitue la seule manifestation d'une poussée de SEP malgré une symptomatologie d'une durée inférieure à 24 heures ;
3. soit la crise survient au cours d'une évolution progressive de la maladie ;
4. soit la survenue d'une crise a une origine autre avec absence d'imputabilité de la SEP.

Les sujets catégorisés dans ce dernier item ont été exclus de l'analyse statistique. Les autres sujets constituent le groupe EpiSEP.

Analyses statistiques :

Les variables quantitatives sont présentées en différence moyenne +/- SEM (Standard Error Mean). Les variables quantitatives et qualitatives ont été comparées entre les différents groupes respectivement par test de Wilcoxon et test de Chi-2. Des courbes de Kaplan-Meier ont été établies en vue d'établir le délai médian d'apparition, de façon irréversible, d'un score EDSS 3, 4 et 6 parmi les différents groupes d'intérêt. Les courbes de survie ont été comparées par test du log-rank. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. L'ensemble des analyses statistiques a été effectué avec le logiciel SAS 9.2[®].

RESULTATS :

En novembre 2012, 5166 sujets étaient répertoriés dans le ReLSEP. Parmi ces sujets, 4422 (85,6%) avaient développé une forme initiale RR de SEP et 744 (14,4%) une forme PP. Parmi ces 4422 sujets avec forme initialement RR, 514 (11,6%) étaient au stade de syndrome cliniquement isolé (CIS) remplissant les critères de SEP radiologiquement définie selon les critères de Mc Donald 2010, 2387 présentaient une forme clinique RR (54,0%) et 1521 (34,4%) étaient au stade SP.

Description des patients inclus constituant le groupe EpiSEP :

Parmi les 5166 patients du registre, 114 (2,2%) patients présentaient des antécédents d'épilepsies. 27 sujets (0,5%), au sein des 114 patients, avaient une épilepsie dont la cause n'a pas été reliée à une origine inflammatoire : 9 d'étiologie génétique, 15 d'étiologie structurelle ou métabolique et 3 d'étiologie inconnue. Les 87 sujets restants présentaient donc une épilepsie en lien avec la SEP soit une prévalence dans notre cohorte de 1,68%. Ces 87 sujets constituent le groupe EpiSEP. Les données concernant les épilepsies des patients du groupe EpiSEP sont présentées dans le **Tableau 2**.

La durée moyenne de suivi des épilepsies dans le groupe EpiSEP était de 12,13 +/- 1,13 années [range : 0 - 43,07]. L'âge moyen à la première crise était de 37,33 +/- 1,46 ans [range : 15,01 – 78,93]. La survenue d'une épilepsie pouvait avoir trois significations différentes : 1/ elle était synonyme de CIS pour 28 patients (32,2%) et constituait un mode d'entrée dans la SEP ; 2/ elle était le seul signe clinique d'une poussée clinique de SEP pour 35 patients (40,2%) ; 3/ elle est apparue au cours d'une forme progressive et évoluée de SEP pour 24 sujets (27,6%) (**Figure 1A**). Ainsi, 28 sujets (32,2%) ont développé une SEP à l'issue de leur épilepsie, 3 (3,4%) ont eu leur première crise au stade de CIS, 29 (33,3%) au cours d'une forme RR, 18 (20,7%) au cours d'une forme SP et 9 (10,3%) au cours d'une forme PP (**Figure 1B**). Le score EDSS moyen à la première crise était de 2,42 +/- 0,25 [range : 0 – 8,5]. La sémiologie des crises d'épilepsie était focale pour 53 patients (60,9%) et apparemment généralisée pour 34 (39,1%). Pour les 53 patients avec crises focales, 4 (4,6%) avaient des crises focales sans altération de la conscience, 4 (4,6%) des crises focales avec éléments moteurs ou autonomiques observables, 5 (5,7%) des crises focales impliquant des phénomènes psychiques ou sensoriels subjectifs, 6 (6,9%) des crises focales avec altération de la conscience, 31 (35,6%) des crises focales évoluant vers une crise convulsive bilatérale et 3

(3,4%) un état de mal partiel. Pour les 34 patients avec crises généralisées, 31 (35,6%) avaient des crises tonico-cloniques et 3 (3,4%) un état de mal généralisé (**Figure 1C**).

	Groupe EpiSEP (n=87)
Durée moyenne du suivi de l'épilepsie (en années +/- SEM)	12,13 +/- 1,13
Age à la première crise :	
- moyen +/- SEM	37,33 +/- 1,46
- range	[15,01 – 78,93]
Traduction clinique des crises :	
- Crise = CIS	28 (32,2%)
- Crise = seule manifestation d'une poussée	35 (40,2%)
- Crises au cours d'une évolution progressive	24 (27,6%)
Forme de SEP lors de la 1^{ère} crise :	
- Pas de SEP	28 (32,2%)
- CIS	3 (3,4%)
- SEP RR	29 (33,3%)
- SEP SP	18 (20,7%)
- SEP PP	9 (10,3%)
EDSS à la première crise :	
- moyen +/- SEM	2,42 +/- 0,25
- range	[0 – 8,5]
Délai entre début de la SEP et 1^{ère} crise chez les patients débutant une épilepsie après le début de la SEP (n = 59) (en années) :	
- moyen +/- SEM	13,67 +/- 1,22
- range	[0 – 40,59]
EDSS à la 1^{ère} crise chez les patients débutant une épilepsie après le début de la SEP (n = 59) :	
- moyen +/- SEM	3,57 +/- 0,27
- range	[0 – 8,5]
EDSS à la 1^{ère} crise chez les patients débutant une épilepsie après le début de la SEP (n = 59) :	
- EDSS < 3	19 (32,2%)
- 3 ≤ EDSS < 4	13 (22,0%)
- 4 ≤ EDSS < 6	16 (27,1%)
- EDSS ≥ 6	9 (18,6%)
Type d'épilepsie :	
- Focale :	53 (60,9%)
o sans altération de la conscience	4 (4,6%)
o avec éléments moteurs ou autonomiques observables	4 (4,6%)
o impliquant des phénomènes psychiques ou sensoriels subjectifs	5 (5,7%)
o avec altération de la conscience	6 (6,9%)
o évoluant vers une crise convulsive bilatérale	31 (35,6%)
o état de mal partiel	3 (3,4%)
- Généralisée	34 (39,1%)
o tonico-clonique	31 (35,6%)
o état de mal généralisé	3 (3,4%)
Anomalies EEG inter-critiques :	
- Normal	34 (39,1%)
- Anomalie du rythme de fond	12 (13,8%)
- Focalisation lente	13 (14,9%)
- Focalisation paroxystique	11 (12,6%)
- Grapho-éléments diffus	3 (3,4%)
- Décharges critiques	0 (0%)
- EEG intercritique non réalisé	14 (16,1%)
Nombre de crises :	
- Crise unique	25 (28,7%)
- Entre 2 et 5 crises	34 (39,1%)
- Plus de 5 crises	28 (32,2%)
Pharmacosensibilité :	
- Epilepsie bénigne	17 (19,6%)
- Epilepsie pharmacosensible	42 (48,3%)
- Epilepsie pharmacodépendante	23 (26,4%)
- Epilepsie pharmacorésistante	5 (5,7%)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des épilepsies en lien avec la SEP dans le groupe EpiSEP (n=87).

Des données électro-encéphalographiques inter-critiques étaient disponibles pour 73 patients du groupe EpiSEP : 34 (39,1%) avaient un EEG normal, 12 (13,8%) présentaient des

anomalies du rythme de fond, 13 (14,9%) avaient une focalisation lente, 11 (12,6%) avaient une focalisation paroxystique, 3 (3,4%) des grapho-éléments paroxystiques diffus, aucun patient n'avait de décharges critiques visualisées et 14 (16,1%) n'avaient pas de données EEG intercritiques disponibles (**Figure 1D**). Concernant le nombre de crises au cours du suivi des patients, 25 patients (28,7%) n'ont présenté qu'une seule crise d'épilepsie, 34 (39,1%) ont présenté entre 2 et 5 crises et 28 (32,2%) plus de 5 crises (**Figure 1E**). Sur le plan de la pharmacosensibilité, le pronostic des épilepsies était plutôt favorable avec 17 patients (19,6%) présentant une épilepsie bénigne, 42 (48,3%) une épilepsie pharmacosensible, 23 (26,4%) une épilepsie pharmacodépendante et 5 (5,7%) une épilepsie pharmacorésistante (**Figure 1F**).

Concernant les patients ayant déclaré une épilepsie après une poussée typique de SEP (n=59), le délai moyen entre ces deux types de manifestations était de 13,67 +/- 1,22 années [range : 0 – 40,59] et le score EDSS moyen à la première crise était de 3,57 +/- 0,27 [range : 0 – 8,5]. 19 patients (32,2%) avaient un EDSS à la première crise strictement inférieur à 3, 13 (22,0%) un EDSS entre 3 et strictement inférieur à 4, 16 (27,1%) un EDSS compris entre 4 et strictement inférieur à 6 et 11 (18,6%) un EDSS strictement supérieur ou égal à 6. Ce constat suggère que l'épilepsie au cours de la SEP peut survenir à tout moment de l'histoire de la maladie.

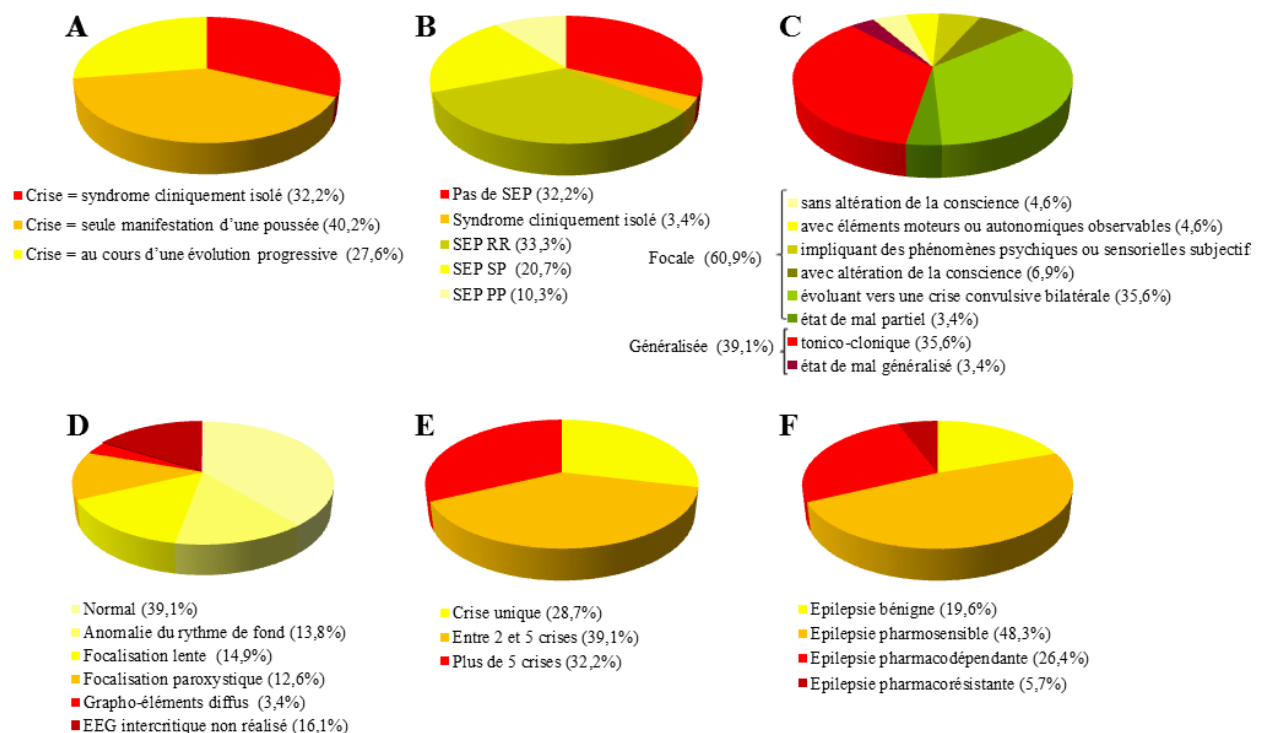


Figure 1 : Caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des épilepsies en lien avec la SEP dans le groupe EpiSEP (n=87) ; **A** : Traduction clinique des épilepsies sur la SEP ; **B** : Forme de SEP lors de la première crise ; **C** : Nature de l'épilepsie ; **D** : Anomalies EEG inter-critiques ; **E** : Nombre de crises d'épilepsie au cours du suivi ; **F** : Pharmacosensibilité des épilepsies.

Comparaison du groupe EpiSEP aux autres patients du ReLSEP :

Le groupe EpiSEP a été comparé aux autres patients du ReLSEP sans épilepsie, soit 5052 sujets (**Tableau 3**).

	Groupe EpiSEP (n=87)	Patients du ReLSEP sans épilepsie (n=5052)	p
Durée moyenne du suivi de la SEP (en années +/- SEM)	18,5 +/- 1,03	13,4 +/- 0,14	< 0,0001
Sexe ratio femme/homme	2,78 (64F/23H)	2,56 (3633F/1419H)	0,73
Age moyen lors de la première poussée typique de SEP (en années +/- SEM)	30,5 +/- 1,04	31,9 +/- 0,16	0,21
Forme initiale de SEP :			0,34
- CIS ou RR	75 (86,2%)	4328 (85,7%)	
- PP	12 (13,8%)	608 (12,0%)	
- Inconnue	0 (0%)	116 (2,3%)	
Délai médian (en années) [IC 95%] jusque :			
- Score EDSS 3	10.08 [6,00-13,50]	11.87 [11,17-12,40]	0,07
- Score EDSS 4	13.25 [10,43-16,33]	16.37 [16,00-17,00]	0,02
- Score EDSS 6	20.90 [14.23-25.29]	24.57 [23.42-26.00]	0,08

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques cliniques concernant la SEP entre le groupe de patients présentant une épilepsie en rapport avec la SEP (groupe EpiSEP ; n=87) et le groupe de patients issus du ReLSEP sans épilepsie (n=5052).

Le délai moyen de suivi de la SEP dans le groupe EpiSEP était de 18,5 +/- 1,03 années contre 13,4 +/- 0,14 années pour les autres patients du ReLSEP (**p < 0,0001**, test de Wilcoxon). Le sexe ratio femme/homme était de 2,78 dans le groupe EpiSEP vs 2,56 pour l'autre groupe (**p = 0,73** ; test de Chi-2). L'âge moyen à la première poussée typique de SEP était de 30,5 +/- 1,04 ans pour le groupe EpiSEP vs 31,9 +/- 0,16 pour les autres sujets du ReLSEP (**p = 0,21**, test de Wilcoxon). La forme initiale de SEP était RR ou CIS pour 74 (85,1%) sujets et PP pour les 13 (14,9%) autres patients du groupe EpiSEP contre 4328 (85,7%) et 608 (12,0%) respectivement pour les autres sujets du ReLSEP (**p = 0,34**, test de Chi-2).

Concernant le délai médian d'atteinte des scores EDSS 3, 4 et 6, il existe une nette tendance des patients du groupe EpiSEP à se dégrader plus rapidement sur le plan fonctionnel que les autres patients du ReLSEP sans épilepsie (**Figure 2**) :

- pour un score EDSS 3 : 10.08 années [6,00-13,50] vs 11.87 années [11,17-12,40] (**p = 0,07**, test du log-rank) (**Figure 2A**)
- pour un score EDSS 4 : 13.25 années [10,43-16,33] vs 16.37 années [16,00-17,00] (**p = 0,02**, test du log-rank) (**Figure 2B**)
- pour un score EDSS 6 : 20.90 années [14.23-25.29] vs 24.57 [23.42-26.00] (**p = 0,08**, test du log-rank) (**Figure 2C**).

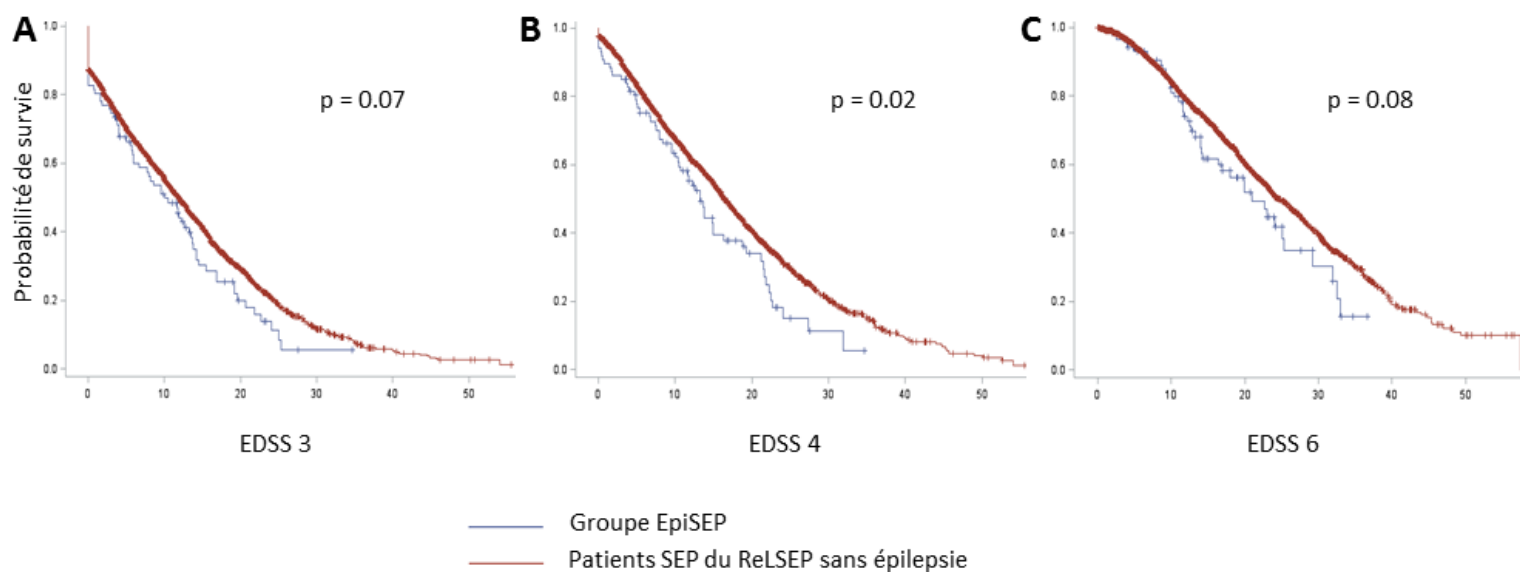


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier évaluant le délai entre première poussée typique de SEP et score EDSS irréversible 3 (A), 4 (B) et 6 (C) entre le groupe EpiSEP (n=87) et le groupe de patients du ReLSEP sans épilepsie (n=5052).

Description des patients entrant dans la SEP par une épilepsie : groupe EpiCIS :

Le groupe EpiCIS correspond aux patients dont l'épilepsie est considérée comme un mode d'entrée dans la SEP. 28 sujets constituent ce groupe soit une prévalence de 0,54% dans notre cohorte. L'âge moyen à la première crise dans le groupe EpiCIS était de 26,76 +/- 1,80 années. 18 patients (64,3%) présentaient des crises focales contre 10 (35,7%) des crises apparemment généralisées. 3 patients (10,7%) avaient une crise unique, 12 (42,9%) une épilepsie peu active (entre 2 et 5 crises) et 13 (46,4%) sujets plus de 5 crises au cours de leur suivi clinique. Les épilepsies dans le groupe EpiCIS étaient de bon pronostic en termes de pharmacosensibilité : 7 sujets (25,0%) présentaient une épilepsie bénigne, 12 (42,9%) une épilepsie pharmacosensible, 8 (28,6%) une épilepsie pharmacodépendante et uniquement 1 (3,6%) une épilepsie pharmacorésistante (**Tableau 4**).

Parmi les 28 patients du groupe EpiCIS, 21 ont débuté une forme RR de SEP, 2 étaient au stade de CIS remplissant le diagnostic de SEP radiologiquement définie et 5 une forme primaire progressive à l'issue de notre suivi.

	Groupe EpiCIS (n=28)
Age moyen à la première crise (en années +/- SEM)	26,76 +/- 1,80
Type d'épilepsie :	
- Focale	18 (64,3%)
o sans altération de la conscience	2 (7,1%)
o avec éléments moteurs ou autonomiques observables	3 (10,7%)
o impliquant des phénomènes psychiques ou sensoriels subjectifs	1 (3,6%)
o avec altération de la conscience	2 (7,1%)
o évoluant vers une crise convulsive bilatérale	9 (32,1%)
o état de mal partiel	1 (3,6%)
- Généralisée :	10 (35,7%)
o tonico-clonique	10 (35,7%)
o état de mal généralisé	0 (0%)
Nombre de crises :	
- Crise unique	3 (10,7%)
- Entre 2 et 5 crises	12 (42,9%)
- Plus de 5 crises	13 (46,4%)
Pharmacosensibilité :	
- Epilepsie bénigne	7 (25,0%)
- Epilepsie pharmacosensible	12 (42,9%)
- Epilepsie pharmacodépendante	8 (28,6%)
- Epilepsie pharmacorésistante	1 (3,6%)

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des épilepsies chez les patients débutant une SEP par une épilepsie (groupe EpiCIS ; n=28).

Selon notre hypothèse, pour les patients du groupe EpiCIS, la date de la première crise pourrait correspondre à la date de début d'une SEP RR. Le groupe EpiCIS a ainsi été comparé à l'ensemble des patients du ReLSEP répertorié au stade de CIS ou ayant débuté une forme cliniquement définie de SEP RR sans antécédents d'épilepsie, soit 4326 patients (**Tableau 5**).

	EpiCIS (n=28)	Patients SEP RR ou CIS sans épilepsie (n=4326)	p
Durée de suivi moyen (en années +/- SEM)	13,1 +/- 1,82	13,4 +/- 0,16	0,88
Sex ratio femme/homme	2,11 (19/9)	2,87 (3209/1117)	0,45
Age moyen à la première poussée typique de SEP (en années +/- SEM)	32,3 +/- 2,23	31,2 +/- 0,15	0,37
Délai médian entre premières poussées typiques de SEP et (en années) [IC 95%] :			
- Score EDSS 3	12.23 [2.52-19.85]	13.99 [13.34-14.78]	0,07
- Score EDSS 4	18.82 [6.00-24.57]	18,82 [18.00-19.59]	0,16
- Score EDSS 6	20.65 [11.31-26.77]	28.00 [26.74-29.12]	0,01
Délai médian entre première crise et (en années) [IC 95%] :			
- Score EDSS 3	19.87 [10.97-26.44]	13.99 [13.34-14.78]	0,27
- Score EDSS 4	27.55 [14.14-30.30]	18,82 [18.00-19.59]	0,25
- Score EDSS 6	26.70 [19.07-26.79]	28.00 [26.74-29.12]	0,99

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques cliniques concernant la SEP entre le groupe de patients débutant une SEP par une épilepsie (groupe EpiCIS ; n=28) et le groupe de patients SEP RR ou CIS issus du ReLSEP sans épilepsie (n=4326).

Il n'existait pas de différence significative en termes de durée de suivi moyen [13,1 années +/- 1,82 vs 13,4 années +/- 0,16 ; p = 0,88, test de Wilcoxon], de sex ratio femme/homme entre

les deux groupes [2,11 vs 2,87 ; $p = 0,45$, test de Chi-2] et d'âge moyen lors de la première poussée typique de SEP [32,3 ans +/- 2,23 vs 31,2 ans +/- 0,15 ; $p = 0,37$, test de Wilcoxon].

Nous avons étudié les courbes de Kaplan-Meier évaluant le délai d'atteinte des scores EDSS 3, 4 et 6 dans deux situations différentes :

- en prenant pour date de début de la maladie la date de la première poussée typique de SEP (**Figure 3A**) ;
- en prenant pour date de début de la maladie la date de la première crise épileptique (**Figure 3B**).

Dans la première situation, nous constatons une tendance des patients EpiCIS à atteindre les scores EDSS 3 et 4 plus rapidement que les autres patients du ReLSEP sans épilepsie [pour score EDSS 3 : 12,23 années (IC95% : 2,52-19,85) vs 13,99 années (IC95% : 13,34-14,78) ; $p = 0,07$, test du log-rank ; pour score EDSS 4 : 18,82 années (IC95% : 6,00-24,57) vs 18,82 années (IC95% : 18,00-19,59) ; $p = 0,16$, test du log-rank]. Pour le délai médian d'atteinte du score EDSS 6, nous démontrons que les patients EpiCIS ont un délai d'atteinte médian significativement plus court que les autres patients du ReLSEP sans épilepsie [20,63 années (IC95% : 11,31-26,77) vs 28,00 années (IC95% : 26,74-29,12) ; $p = 0,01$, test du log-rank] (**Figure 3A**).

Dans la seconde situation, en considérant la date de la première crise comme date de début de la SEP pour les patients du groupe EpiCIS, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes en termes de délai d'atteinte des scores EDSS 3 [19,87 années (10,97-26,44) vs 13,99 années (13,34-14,78) ; $p = 0,27$, test du log-rank], EDSS 4 [27,55 années (14,14-30,30) vs 18,82 années (18,00-19,59) ; $p = 0,25$, test du log-rank] et EDSS 6 [26,70 années (19,07-26,79) vs 28,00 années (26,74-29,12) ; $p = 0,99$, test du log-rank] (**Figure 3B**).

Ainsi, ces résultats apportent un argument en faveur de l'hypothèse que l'apparition d'une épilepsie peut constituer un mode d'entrée dans une SEP chez les patients du groupe EpiCIS.

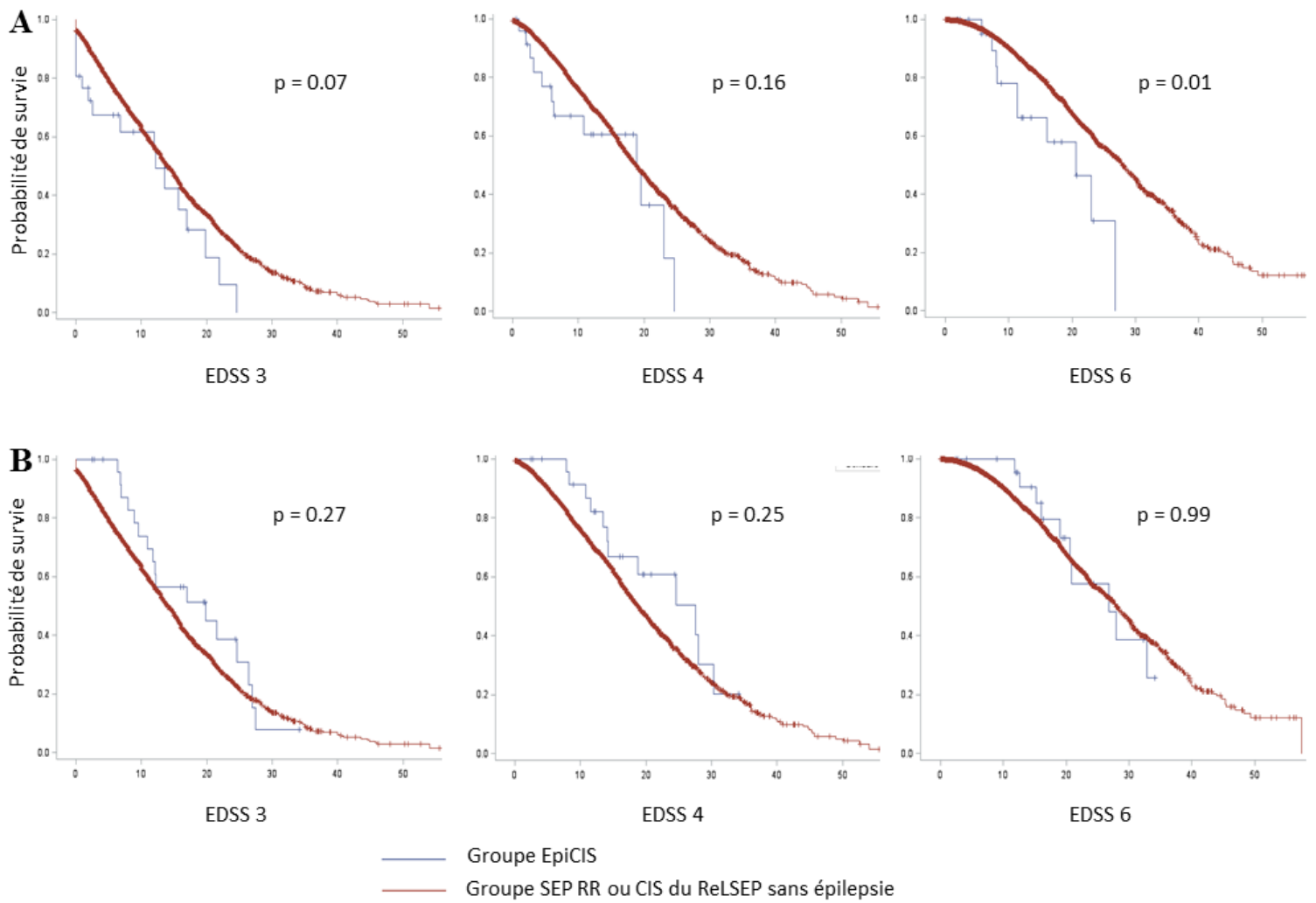


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier évaluant : **A** : le délai entre première poussée typique de SEP et score EDSS irréversible 3, 4 et 6 entre le groupe EpiCIS (n=28) et le groupe de patients du ReLSEP sans épilepsie avec forme RR de SEP (n=4326) ; **B** : en considérant la date de la première crise comme début de la SEP pour le groupe EpiCIS, évaluation du délai entre première manifestation clinique de SEP et score EDSS irréversible 3, 4 et 6 pour le groupe EpiCIS (n=28) et le groupe de patients du ReLSEP sans épilepsie avec forme RR de SEP (n=4326).

DISCUSSION :

Notre étude objective une prévalence des épilepsies au cours des cas de SEP, issus d'un registre populationnel de 5166 sujets, de 2,2%. 87 cas des épilepsies (1,68%) sont en rapport avec la SEP elle-même. Nous démontrons que l'existence d'une épilepsie au cours de la SEP constitue un facteur de mauvais pronostic sur le handicap, avec une dégradation plus rapide du score EDSS. 0,54%, des patients de notre cohorte ont débuté une forme RR de SEP par une épilepsie. Nous proposons d'étendre à la définition des CIS la survenue de crises d'épilepsie en rapport avec une lésion focale.

Une crise d'épilepsie peut donc constituer l'unique manifestation d'une poussée de SEP. En conséquence, la définition consensuelle d'une poussée, à savoir l'apparition, la réapparition ou l'aggravation durant plus de 24 heures d'un symptôme neurologique et généralement partiellement ou complètement résolutif doit être rediscutée sur le versant de la durée des symptômes^{54,55}.

A notre connaissance, notre cohorte de 87 patients présentant une épilepsie en lien avec la SEP est la plus importante jamais rapportée. Jusqu'à présent, il fallait se reporter au travail de Nyquist et collaborateurs en 2002²⁵. Une population de 5715 patients atteints de SEP avait été analysée dont 119 présentaient une épilepsie. 34 patients avaient été exclus de l'analyse statistique du fait de l'imputabilité d'une autre étiologie aux crises soit une cohorte décrite de 85 patients dans cette étude. En comparaison avec les études précédentes, notre travail retrouve 28 patients débutant une SEP par une épilepsie. A titre d'exemple, Catenox et collaborateurs n'avaient pu isoler que sept patients dans cette situation, ne permettant pas d'analyse pronostique³¹. L'étude du délai médian d'atteinte des scores EDSS 3, 4 et 6 parmi nos 28 sujets du groupe EpiCIS permet de clairement suggérer qu'une épilepsie peut constituer un mode d'entrée dans une SEP RR. A notre connaissance, notre étude est la première à en fournir la preuve. Par ailleurs, dans notre cohorte, après analyse rétrospective, cinq patients avaient présenté une épilepsie d'origine inconnue jusqu'à débiter une forme progressive de SEP. Cette situation clinique s'apparente ainsi à la définition d'une Single Attack Progressive Form de SEP⁵⁸.

Il est dorénavant classique d'explorer l'apparition d'une épilepsie sans facteur déclenchant par la réalisation d'une IRM cérébrale. En cas de normalité des séquences conventionnelles classiques, l'épilepsie est alors considérée comme d'étiologie inconnue. Dans cette situation, il nous semble judicieux de compléter l'IRM cérébrale par la réalisation de séquences en DIR. Ceci a pour objectif de visualiser d'éventuelles plaques de démyélinisation de siège

cortical^{45,46}. La mise en évidence de plaques corticales précoces permettrait ainsi d'obtenir un diagnostic de SEP plus précoce avec des enjeux thérapeutiques et pronostiques. Il a maintenant été démontré à de multiples reprises que la mise en place d'un traitement précoce dans la SEP fournit un meilleur pronostic fonctionnel⁵⁹⁻⁶².

Dans notre étude, quel que soit le moment de survenue de l'épilepsie au cours de l'histoire naturelle de la SEP, nous démontrons que l'aggravation du score EDSS chez les patients présentant l'association épilepsie et SEP est plus rapide que chez les patients SEP sans épilepsie. Ceci avait déjà été suggéré par Catenox et collaborateurs en 2011 avec un résultat similaire dans leur cohorte de 67 patients, notamment pour l'atteinte d'un score EDSS 6³¹. Cette mauvaise évolution en termes de pronostic pourrait être provoquée par les phénomènes d'excitotoxicité induits par les crises. Ceux-ci pourraient favoriser ainsi l'infiltrat inflammatoire au sein du parenchyme cérébral. Par analogie avec une étude réalisée dans des sous-groupes de patients d'âge pédiatrique atteints d'épilepsie réfractaire, il avait pu être objectivé des altérations vasculaires et une accumulation de lymphocytes au sein du parenchyme cérébral chez ces patients⁶³. Dans un autre travail, sur un modèle animal de méningite virale, il a été démontré que la survenue de crises, plus particulièrement d'un état de mal épileptique, induisait une expression chronique de VCAM-1, le ligand de l'intégrine VLA-4, favorisant donc le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les lymphocytes T activés en périphérie⁶⁴. La survenue de crises induirait ainsi une fragilité de la barrière hémato-encéphalique, provoquant une majoration de l'infiltrat inflammatoire en lymphocytes T au sein du parenchyme cérébral. Cette hypothèse pourrait expliquer le moins bon pronostic fonctionnel des patients atteints conjointement de SEP et d'épilepsie en comparaison aux patients sans épilepsie.

Dans notre travail, la majorité de nos patients présente des crises focales avec une proportion moindre de crises généralisées. Cette plus grande proportion de crise focale confirme l'hypothèse d'une origine structurelle, à savoir la présence de plaques corticales. En 2008, Calabrese et collaborateurs ont démontré que les patients ayant une épilepsie au cours de la SEP avaient une inflammation corticale plus importante que les patients sans épilepsie, grâce à des études d'IRM en séquence DIR⁶⁵. Néanmoins, en considérant une origine structurelle exclusive à l'origine des crises, il semble étonnant de trouver une telle proportion de crises généralisées. Ce constat conduit à reconsidérer le concept d'une origine exclusivement structurelle aux crises dans la SEP. Ainsi, il a été suggéré, sur des modèles animaux, le rôle de cytokines pro-inflammatoires comme l'Il-1 β (interleukine-1 β) et le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) dans la genèse des crises⁶⁶. Ces cytokines sont classiquement produites dans les

réponses immunitaires de type Th1 (T helper 1), correspondant à la médiation immunitaire classique de la SEP⁶⁷. On pourrait ainsi imaginer l'implication de taux augmentés de cytokines pro-inflammatoires au niveau sérique chez les patients atteints de SEP comme cause des crises, en plus de l'hypothèse structurale. Par ailleurs, de multiples preuves montrent également une implication de l'immunité humorale dans la SEP : la présence d'une synthèse intra-thécale d'immunoglobulines chez plus de 90% des patients atteints de SEP⁶⁸, l'existence de follicules lymphoïdes tertiaires au niveau des espaces sous-arachnoïdiens des patients atteints de forme évoluée de SEP⁶⁹ ou encore l'amélioration clinico-radiologique dans les SEP RR obtenue sous traitement par anti-CD20 permettant une déplétion en lymphocytes B⁷⁰⁻⁷². Ainsi, par analogie avec les encéphalites auto-immunes, notamment les encéphalites à anticorps anti-NMDA-récepteurs, il pourrait être envisagé l'existence d'anticorps circulants, favorisant la survenue d'épilepsies dans la SEP, comme il a été récemment mis en évidence des anticorps anti-canaux potassiques KIR-4.1 dans la SEP^{73,74}.

Concernant la pharmacosensibilité des épilepsies dans notre cohorte, nous constatons globalement un pronostic favorable des épilepsies avec uniquement 5,7% d'épilepsies pharmacorésistantes et 26,4% d'épilepsies pharmacodépendantes. Cette faible proportion de pharmacodépendance et de pharmacorésistance renforce l'hypothèse du caractère principalement structurel transitoire des plaques de démyélinisation de topographie corticale ou juxtacorticale, responsables d'une épilepsie transitoire et de bon pronostic. L'existence néanmoins d'une proportion, non négligeable, de pharmacodépendance et de pharmacorésistance pourrait répondre à un autre mécanisme structurel, à savoir la constitution de plaques fixées, déconnectant le cortex de ses afférences sous-corticales, ce qui a été décrit comme la théorie de l'isolement cortical par Primavera et collaborateurs⁷⁵. Les mécanismes des épilepsies dans la SEP pourraient donc être divers et il semble simpliste d'impliquer uniquement le caractère structurel de lésions corticales ou juxta-corticales comme seul facteur causal.

Les épilepsies ne sont pas la seule traduction clinique d'une atteinte corticale dans la SEP. La plainte cognitive est également le témoin d'une affection corticale⁷⁶. Il est intéressant de noter que, dans leur travail de 2009, Staff et collaborateurs avaient rapporté la présence de six cas d'épilepsies dans leur cohorte de 23 patients avec plaintes cognitives inaugurales de leur SEP⁷⁷. Il a également été suggéré une altération cognitive chez les patients atteints de probable pathologie démyélinisante du système nerveux central au stade de CIS mais également au stade de RIS (Syndrome Radiologiquement Isolé)^{78,79}. Par analogie avec notre étude sur le groupe EpiCIS, Deloire et collaborateurs avaient pu démontrer qu'un déclin

cognitif précoce dans la SEP était prédictif d'une dégradation plus rapide du score EDSS à cinq et sept ans de suivi⁸⁰. La présence de symptômes traduisant une atteinte corticale précoce constitue donc un facteur de mauvais pronostic et doit inciter le clinicien à considérer la SEP comme dans une forme agressive et à adapter ainsi la stratégie thérapeutique optimale.

Comme toutes manifestations rares au cours d'une maladie, il est difficile d'obtenir des cohortes importantes de patients présentant une épilepsie en rapport avec une SEP pour améliorer la puissance statistique des études. En effet, dans notre population de 87 patients, nous dégagons une nette tendance des patients atteints conjointement de SEP et d'épilepsie à atteindre plus rapidement les EDSS 3 et 6 avec une significativité pour le score 4. Un effectif plus important aurait certainement permis de dégager une significativité pour l'ensemble des scores EDSS. Dans la même idée, dans le groupe de 28 patients débutant une SEP RR par une épilepsie, nous démontrons que ces patients atteignent plus rapidement un EDSS 6 et nous ne dégagons qu'une tendance similaire pour les EDSS 3 et 4. De plus, notre étude s'est appuyée sur une analyse rétrospective et le diagnostic d'épilepsie est toujours difficile, surtout lorsque les épisodes sont peu nombreux. Nous ne pouvons ainsi exclure l'inclusion dans notre cohorte de patients présentant une épilepsie d'origine génétique et non une épilepsie en lien avec la SEP. Cet élément constitue donc un possible biais de sélection. Il faut de plus noter que d'autres manifestations paroxystiques non épileptiques comme les spasmes toniques ou l'akinésie paroxystique peuvent se rencontrer dans la SEP et ainsi induire un diagnostic erroné de crise ou d'épilepsie^{26,81}. Au regard de ce travail, nous proposons de formuler des critères d'imputabilité de la SEP dans l'origine de l'épilepsie comme suit :

1. survenue d'une épilepsie sans autre facteur déclenchant ;
2. explorations en IRM avec séquences conventionnelles dépourvues d'anomalie ou montrant des lésions de démyélinisation compatible avec une SEP ;
3. IRM en séquence DIR montrant des images d'allure inflammatoire de siège corticale ;
4. pronostic favorable de l'épilepsie ;
5. absence d'argument clinique pour une origine non épileptique aux manifestations paroxystiques.

Au total, notre étude confirme l'association entre SEP et épilepsies en termes de prévalence au sein de notre population de patients SEP en comparaison avec les études de registres dans la population générale. Une origine structurelle à ces manifestations épileptiques, à savoir des

plaques corticales ou juxta-corticales, est le mécanisme impliqué le plus probable. Des études complémentaires de corrélations anatomo-cliniques entre sémiologie des crises et topographie des plaques en IRM 8 Tesla avec des séquences DIR permettraient de confirmer cette origine structurelle. Néanmoins, notre étude suggère que des mécanismes autres pourraient être impliqués. Quoiqu'il en soit, la survenue d'une épilepsie dans l'histoire naturelle de la SEP constitue un facteur de mauvais pronostic sur le plan fonctionnel et doit inciter le clinicien à adopter une stratégie thérapeutique plus agressive.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M and Weinshenker BG, Multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2000 ; 343(13) : 938-52.
2. McFarlin DE and McFarland HF, Multiple sclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 1982 ; 307(19) : 1183-8.
3. McFarlin DE and McFarland HF, Multiple sclerosis (second of two parts), *N Engl J Med* 1982 ; 307(20) : 1246-51.
4. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisarion A, Adnet J and al, Geographic variations of multiple sclerosis in France, *Brain* 2010 ; 133(Pt7) : 1889-99.
5. El Adssi H, Debouverie M and Guillemin F; LORSEP Group, Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method, *Mult Scler* 2012 ; 18(9) : 1244-50.
6. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M and al, Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis, *Brain* 2005 ; 128(Pt11) : 2705-12.
7. Compston A and Coles A, Multiple sclerosis, *Lancet* 2008 ; 372(9648) : 1502-17.
8. Leube W, Ueber multiple inselförmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Nach Beobachtungen aus der Erlanger medicinischen Klinik, *Dtsch Arch Klin Med* 1871 ; 8 : 1-29.
9. Störing G, Epilepsie und multiple Sklerose. Zugleich ein Beitrag zur Differential diagnose der Epilepsie, *Arch Psychiatr Nervenkr* 1940 ; 112 : 45-75.
10. Drake WE Jr and MacRae D, Epilepsy in multiple sclerosis, *Neurology* 1961 ; 11 : 810-6.
11. Matthews WB, Epilepsy and disseminated sclerosis, *Q J Med* 1962 ; 31 : 141-55.
12. Oftedal SI, Multiple sclerosis in Vestfold county, *Acta Neurol Scand Suppl* 1965 ; 16 : 1-62.
13. Hopf HC, Stamatovic AM and Wahren W, Cerebral seizures in multiple sclerosis, *Z Neurol* 1970 ; 198(3) : 256-79.
14. Cendrowski W and Majkowski J, Epilepsy in multiple sclerosis, *J Neurol Sci* 1972 ; 17(4) : 389-98.
15. Trouillas P and Courjon J, Epilepsy with multiple sclerosis, *Epilepsia* 1972 ; 13(2) : 325-33.
16. Ritter G and Poser S, Epilepsy and multiple sclerosis, *MMW Munch Med Wochenschr* 1974 ; 116(45) : 1983-6.

17. Shibasaki H, McDonald WI and Kuroiwa Y, Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis : comparison between British and Japanese patients, *J Neurol Sci* 1981 ; 49(2) : 253-71.
18. Kinnunen E and Wikström J, Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis, *Epilepsia* 1986 ; 27 (6) : 729-33.
19. Büttner T, Hornig CR and Dorndorf W, Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories, *Nervenarzt* 1989 ; 60(5) : 262-7.
20. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E and Cazzullo CL, Epilepsy in multiple sclerosis, *Eur Neurol* 1990 ; 30(4) : 218-23.
21. Engelsen BA and Grønning M, Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated ?, *Seizure* 1997 ; 6(5) : 377-82.
22. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M and Dumas R, Epilepsy in patients with multiple sclerosis : radiological-clinical correlations, *Epilepsia* 1998 ; 39(8) : 893-6.
23. Olafsson E, Benedikz J and Hauser WA, Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis : a population-based study in Iceland, *Epilepsia* 1999 ; 40(6) : 745-7.
24. Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovac M and al, Seizures in multiple sclerosis, *Epilepsia* 2001 ; 42(1) : 72-9.
25. Nyquist PA, Cascino GD, McClelland RL, Annegers JF and Rodriguez M, Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis : a population-based study, *Mayo Clin Proc* 2002 ; 77(9) : 910-2.
26. Eriksson M, Ben-Menachem E and Andersen O, Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis, *Mult Scler* 2002 ; 8(6) : 495-9.
27. Gambardella A, Valentino P, Labate A, Sibilgia G, Ruscica F, Colosimo E and al, Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis, *Can J Neurol Sci* 2003 ; 30(3) : 228-32.
28. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R and al, Epileptic seizures in multiple sclerosis : clinical and EEG correlations, *Neurol Sci* 2003 ; 24(5) : 322-8.
29. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, Lo Fermo S, Reggio E, Patti F and Reggio A, Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily : a population-based study, *Epilepsia* 2003 ; 44(11) : 1445-8.

30. Martínez-Juárez IE, López-Meza E, González-Aragón Mdel C, Ramírez-Bermúdez J and Corona T, Epilepsy and multiple sclerosis : Increased risk among progressive forms, *Epilepsy Res* 2009 ; 84(2-3) : 250-3.
31. Catenoix H, Marignier R, Ritleng C, Dufour M, Mauguière F, Confavreux C and al, Multiple sclerosis and epileptic seizures, *Mult Scler* 2011 ; 17(1) : 96-102.
32. Etemadifar M, Abtahi SH and Tabrizi N, Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis, *Arch Iran Med* 2012 ; 15(6) : 381-3.
33. Banerjee PN, Filippi D and Hauser WA, The descriptive epidemiology of epilepsy - a review, *Epilepsy Res* 2009 ; 85(1) : 31-45.
34. Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B, *Epilepsia partialis continua* in multiple sclerosis, *Lancet* 1995 ; 345(8950) : 658-9.
35. Striano P, Striano S, Carrieri PB and Boccella P, *Epilepsia partialis continua* as a first symptom of multiple sclerosis : electrophysiological study of one case, *Mult Scler* 2003 ; 9(2) : 199-203.
36. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG and McDonald WI, Seizures due to multiple sclerosis : seven patients with MRI correlations, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56(12) : 1317-20.
37. Spatt J, Goldenberg G and Mamoli B, Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis, *Epilepsia* 1994 ; 35(6) : 1342-5.
38. Brownell B and Hughes JT, The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962 ; 25 : 315-20.
39. Lumsden CE, *The Neuropathology of Multiple Sclerosis*. Amsterdam : North-Holland ; 1970 : 217–309.
40. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A and Trapp BD, Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions, *Ann Neurol* 2001 ; 50(3) : 389–400.
41. Bo L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD and Mork SJ, Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration, *Mult Scler* 2003 ; 9(4) : 323–331.
42. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV and Revesz T, Cortical lesions in multiple sclerosis, *Brain* 1999 ; 122 (Pt1) : 17-26.
43. Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, Castelijns, Polman CA and Barkhof F, Cortical lesions in multiple sclerosis : combined postmortem MR imaging and histopathology, *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 ; 26(3) : 572–77.

44. Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A and Rammohan KW, Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla, *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 ; 28(2) : 262-6.
45. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F and Castelijns JA, Intracortical lesions in multiple sclerosis : improved detection with 3D double-inversion recovery MR imaging, *Radiology* 2005 ; 236(1) : 254-60.
46. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Träber F, Klotz L, Schmidt S and Schild HH, Double inversion recovery brain imaging at 3T : diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions, *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 ; 28(1) : 54-9.
47. Kurtzke JF, Rating neurological impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology* 1983 ; 33(11) : 1444-52.
48. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T and Guillemin F, Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France, *Mult Scler* 2007; 13(8) : 962-967.
49. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC and al, New diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines for research protocols, *Ann Neurol* 1983 ; 13(3) : 227-31.
50. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD and al, Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis, *Ann Neurol* 2001 ; 50(1) : 121-7.
51. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L and al, Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the "McDonald Criteria", *Ann Neurol* 2005 ; 58(6) : 840-6.
52. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M and al, Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria, *Ann Neurol* 2011 ; 69(2) : 292-302.
53. Lublin FD and Reingold SC, Defining the clinical course of multiple sclerosis : Results of an international survey, *Neurology* 1996 ; 46(4) : 907-11.
54. Matthews WB, Symptoms and signs. In: Matthews WE, edn. *McAlpine's Multiple Sclerosis* 2nd edn. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1991 : 61-3.
55. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F and al, Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis, *Ann NY Acad Sci* 1965 ; 122 : 552-568.

56. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P and Engel J Jr, Epileptic seizures and epilepsy : definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), *Epilepsia* 2005 ; 46(4) : 470–472.
57. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W and al, Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, *Epilepsia* 2010 ; 51(4) : 676-85.
58. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM and Ebers GC, The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study 9 : observations on the progressive phase of the disease, *Brain* 2006 ; 129(Pt 3) : 584-94.
59. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH and 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* 2009 ; 8(11) : 987-97.
60. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D and al, IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event, *Neurology* 2006 ; 66(5) : 678-84.
61. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erälinna JP, Forrestal F, Jongen P and al, Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS, *Neurology* 2006 ; 67(6) : 944-53.
62. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Leocani L, Bajenaru O and al, Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome, *Mult Scler* 2013 ; 19(8) : 1074-83.
63. Hildebrandt M, Amann K, Schröder R, Pieper T, Kolodziejczyk D, Holthausen H and al, White matter angiopathy is common in pediatric patients with intractable focal epilepsies, *Epilepsia* 2008 ; 49(5) : 804-15.
64. Kim JV, Kang SS, Dustin ML and McGavern DB, Myelomonocytic cell recruitment causes fatal CNS vascular injury during acute viral meningitis, *Nature* 2009 ; 457(7226) : 191-5.
65. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Matisi I, Barachino L and al, Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis, *J Neurol* 2008 ; 255(4) : 581-6.

66. Friedman A and Dingledine R, Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy, *Epilepsia* 2011 ; 52 (Suppl3) : 33-9.
67. Sospedra M and Martin R, Immunology of multiple sclerosis, *Annu Rev Immunol* 2005 ; 23 : 683-747.
68. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G and al, Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement, *Arch Neurol* 2005 ; 62(6) : 865-70.
69. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M and al, Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology, *Brain* 2007 ; 130(Pt4) : 1089-104.
70. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH and al, Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis : a 72-week, open-label, phase I trial, *Ann Neurol* 2008 ; 63(3) : 395-400.
71. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ and al, B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2008 ; 358(7) : 676-88.
72. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F and al, Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis : a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet* 2011 ; 378(9805) : 1779-87.
73. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M and al, Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol* 2008 ; 7(12) : 1091-8.
74. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B and al, Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2012 ; 367(2) : 115-23.
75. Primavera A, Gianelli MV and Bandini F, Aphasic status epilepticus in multiple sclerosis, *Eur Neurol* 1996 ; 36(6) : 374-7.
76. Chiaravalloti ND and DeLuca J, Cognitive impairment in multiple sclerosis ; *Lancet Neurol* 2008 ; 7(12) : 1139-51.
77. Staff NP, Lucchinetti CF and Keegan BM, Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment, *Arch Neurol* 2009 ; 66(9) : 1139-43.
78. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA and Pelletier J, Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis, *Mult Scler* 2007 ; 13(1) : 124-7.

79. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H and de Seze J, Cognitive function in radiologically isolated syndrome, *Mult Scler* 2010 ; 16(8) : 919-25.
80. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M and Brochet B, Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later, *Mult Scler* 2010 ; 16(5) : 581-7.
81. Spatt J, Chaix R and Mamoli B, Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis, *J Neurol* 2001 ; 248(1) : 2-9.

ANNEXE 1 :

Epilepsies and multiple sclerosis : diagnostic and prognostic values.

INTRODUCTION :

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system. It affects preferentially the white matter but is associated with a more recently described cortical damage^{1,2}. Because of this cortical involvement, one might think that epilepsies can emerge during MS course. The idea of a relation between epilepsies and MS emerged in 1875 with Leube's description of a nocturnal generalized epileptic seizure in a patient with MS³. More recently, different studies focused on the increased prevalence of epilepsies in MS patients compared with the general population. Indeed, the prevalence of epilepsies in MS populations is estimated between 0.5% and 8.3%⁴⁻²⁶ although it ranges from 0.27% to 1.77% in the general population²⁷. Epilepsies can occur at different times during MS course : 1/ they may precede the MS diagnosis^{9,28,29}, 2/ may be the only manifestation of a relapse^{30,31}, 3/ may happen during a relapse^{13,18} or 4/ may occur during a progressive form of MS^{15,20,23,24}.

Anatomopathological evidences for a cortical involvement during MS emerged in 1962 with the discovery of 5% of pure intra-cortical plaques by Brownell and Hughes³² and the presence of cortical plaques in 93% of the 60 brains observed by Lumsden with a variable degree of damage³³. These cortical plaques have a different composition compared with classical MS plaques : they are less inflammatory with a dominant population of ramified microglia cells³⁴ and may be independent of the inflammatory process mediated by T lymphocytes³⁵.

The visualization of pure intracortical plaques in alive patients is difficult. The magnetic resonance imaging (MRI) techniques have long been in default^{36,37}. Indeed, intracortical plaques are not easily visible in conventional T2 sequences due to their acquisition technique with a long relaxation time reducing gray-white matter contrast³⁶. Nevertheless, more recent acquisition techniques have improved the detection of cortical plaques. Kangarlu and collaborators suggest that the use of high power MRI, like 8 Tesla, increases the sensitivity of the technique for this purpose³⁸. Also, the development of acquisition sequence called Double Inversion Recovery (DIR) improves the efficiency of MRI for the detection of cortical plaques, including better differentiation of juxtacortical and pure intracortical locations^{39,40}.

The diagnostic and prognostic significations of the occurrence of epilepsies during MS course have never been studied in a large cohort. In this work, we focus on these two clinical aspects.

MATERIALS AND METHODS :

Patients included :

In this study, included patients are extracted from the Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques (ReLSEP : Lorraine Registry of Multiple Sclerosis). The ReLSEP includes all MS cases in the Lorraine administrative region and the Haute-Marne department, with a population of 2.534.959 peoples according to the latest population recensement by INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) in 2010. This registry includes all clinical informations on MS patients : demographic data, history of the disease, age at the first relapse, age at MS diagnosis, nature of demyelinating events, changes in EDSS (Expanded Disability Status Scale)⁴¹, biological data on cerebrospinal fluid and data on the different treatments. Since 2009, this prospective registry has been certified by INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and INVS (Institut National de Veille Sanitaire). Compared to other cohorts with a dominated hospital composition, the ReLSEP includes all MS patients in Lorraine and Haute-Marne thanks to a crossing process with neurologists data, the French Health Insurance, the Health Network LORSEP, regional hospitals and biology laboratories which analyze cerebrospinal fluid^{42,43}. Confidentiality and security of data are ensured in keeping with the French National Commission "Informatique et Liberté"

Patients with a history of epilepsy were selected in November 2012. All of their medical records were then retrospectively analyzed to characterize their epilepsy.

Clinical Data on Multiple Sclerosis :

MS diagnosis depended on the diagnostic criteria at the time of the first MS relapse : Poser criteria in 1983, McDonald criteria in 2001, 2005 and 2010⁴⁴⁻⁴⁷. MS course was determined according Lublin and Reingold clinical classification : relapsing-remitting (RR), primary progressive (PP) and secondary progressive (SP)⁴⁸. An MS relapse was defined as the

occurrence, the recurrence or the worsening for more than 24 hours of neurological symptoms and usually ending in a partial or complete remission^{49,50}.

Clinical data on epilepsies :

An epileptic seizure can be defined as the occurrence of a transient signs and/or symptoms due to abnormal, excessive or synchronous neuronal activity in the brain⁵¹. Epilepsy is defined as a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiological, cognitive, psychological and social consequences of this condition. The definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure⁵¹. We have characterized epilepsies according to the clinical description of seizures as well as ictal, perictal and interictal electroencephalographic (EEG) abnormalities. Focal seizures were distinguished from apparently generalized seizures. Focal seizures were classified into six types of seizures depending on the degree of consciousness alteration : 1/ without impairment of consciousness or awareness, 2/ with observable motor or autonomic components, 3/ involving subjective sensory or psychic phenomena only, 4/ with impairment of consciousness or awareness, 5/ evolving to a bilateral convulsive seizure or 6/ partial status epilepticus⁵². Among the apparently generalized seizures, generalized tonic-clonic seizures were distinguished from status epilepticus⁵².

Concerning the analysis of interictal EEG, different aspects were identified : 1/ normal EEG, 2/ slow background, 3/ focal slow waves, 4/ focal spikes, 5/ diffused spikes and 6/ ictal discharge. The number of seizures in the clinical history of the patients was also noted as well as the time lapse between epilepsy onset and first typical MS relapse. Finally, the severity of epilepsies was assessed on its pharmacosensibility : 1/ benign epilepsies (spontaneously favorable evolution without treatment), 2/ pharmacosensitive epilepsies (rapidly controlled with an appropriate medical treatment and opportunity to stop the treatment without recurrence), 3/ pharmacodependant epilepsies (controlled by adapted medication but with recurrence if medical interruption), 4/ pharmacoresistant epilepsies (persistence of disabling seizures after two years of well-followed treatment, with the use of at least three major antiepileptic drugs alone or in association).

The role of MS in the occurrence of seizures was determined on clinical history, EEG recordings and brain MRI in order to search for another origin of epileptic manifestations. Thus, it was established a different signification of seizures on the MS history : 1/ the first seizure constitutes a clinically isolated syndrome (CIS) and is the MS onset ; patients

completing this definition were part of the EpiCIS group ; 2/ seizures are the only manifestation of a MS relapse despite symptoms lasting less than 24 hours ; 3/ seizures occur during a progressive form of the disease ; 4/ the occurrence of seizures has another origin with no relation with MS. The patients, who were categorized in this last item were excluded from statistical analysis. Other patients formed the EpiMS group.

Statistical analysis :

Quantitative variables are presented as mean difference +/- SEM (Standard Error Mean). Quantitative and qualitative variables were compared between the different groups using respectively Wilcoxon test and Chi-square test. The Kaplan-Meier curves were established to determine the median time to onset from irreversibly EDSS score of 3, 4 and 6 among the different groups. Survival curves were compared by log-rank test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analysis were performed using SAS 9.2[®].

RESULTS:

In November 2012, 5166 patients were listed in the ReLSEP. Among these patients, 4422 (85.6%) had developed an initial RR-MS form and 744 (14.4%) a PP-MS form. Among the 4422 subjects with initial RR-MS, 514 (11.6%) were at the stage of clinically isolated syndrome but fulfilled the criteria of radiologically defined MS according to the 2010 McDonald criteria, 2387 (54.0%) have a RR-MS form and 1521 (34.4%) had a SP-MS.

Description of patients included in EpiMS group :

Among the 5166 patients of the registry, 114 (2.2%) patients had a history of epilepsy. 27 patients (0.5%) among these 114 patients had a history of epilepsy whose origin was not related to an inflammatory etiology : 9 with a genetic etiology, 15 with a structural or metabolic etiology and 3 of unknown etiology. Consequently, the 87 remaining patients had epilepsies in relation with MS, i.e a prevalence in our MS cohort of 1.68%. These 87 subjects compose the EpiMS group. Data on epilepsies of these patients are presented in **Table 1**.

	EpiMS Group (n=87)
Mean duration of epilepsies follow-up (in years +/- SEM)	12,13 +/- 1,13
Age at first epileptic seizure :	
- mean +/- SEM	37,33 +/- 1,46
- range	[15,01 – 78,93]
Clinical traduction of epileptic seizures :	
- seizure = CIS	28 (32,2%)
- seizure = only sign of a relapse	35 (40,2%)
- seizure during a progressive form of MS	24 27,6%)
MS form at first epileptic seizure :	
- no MS	28 (32,2%)
- CIS	3 (3,4%)
- RR-MS	18 (33,3%)
- SP-MS	18 (20,7%)
- PP-MS	9 (10,3%)
EDSS score at first seizure :	
- mean +/- SEM	2,42 +/- 0,25
- range	[0 – 8,5]
Duration between MS onset and first epileptic seizure in patients who start epilepsies after MS onset (n = 59) (in years) :	
- mean +/- SEM	13,67 +/- 1,22
- range	[0 – 40,59]
EDSS score at the first epileptic seizure in patients who start epilepsies after MS onset (n = 59) :	
- mean +/- SEM	3,57 +/- 0,27
- range	[0 – 8,5]
EDSS score at first epileptic seizure in patients who start epilepsies after MS onset (n = 59) :	
- EDSS score < 3	19 (32,2%)
- 3 ≤ EDSS score < 4	13 (22,0%)
- 4 ≤ EDSS score < 6	16 (27,1%)
- EDSS score ≥ 6	10 (18,6%)
Epilepsies type :	
- Focal epilepsies :	53 (60,9%)
o without impairment of consciousness or awareness	4 (4,6%)
o with observable motor or autonomic components	4 (4,6%)
o involving subjective sensory or psychic phenomena only	5 (5,7%)
o with impairment of consciousness or awareness	6 (6,9%)
o evolving to a bilateral convulsive seizure	31 (35,6%)
o partial status epilepticus	3 (3,4%)
- Generalized epilepsies :	34 (39,1%)
o tonic-clonic	31 (35,6%)
o status epilepticus	3 (3,4%)
Interictal EEG abnormalities :	
- Normal	34 (39,1%)
- Slow background	12 (13,8%)
- Focal slow waves	13 (14,9%)
- Focal spikes	11 (12,6%)
- Diffused spikes	3 (3,4%)
- Ictal discharge	0 (0%)
- No data available	14 (16,1%)
Total number of seizures :	
- Unique seizure	25 (28,7%)
- Between 2 and 5 seizures	34 (39,1%)
- More than 5 seizures	28 (32,2%)
Pharmacosensibility :	
- Benign epilepsies	17 (19,6%)
- Pharmacosensitive epilepsies	42 (48,3%)
- Pharmacodependante epilepsies	23 (26,4%)
- Pharmacoresistant epilepsies	5 (5,7%)

Table 1 : Clinical and electrophysiological features of epilepsies in relation with MS in EpiMS group (n = 87).

The mean duration of epilepsies follow-up in EpiMS group was 12.13 +/- 1.13 years [range : 0 - 43.07]. The mean age at first epileptic seizure was 37.33 +/- 1.46 years [range : 15.01 -

78.93]. The occurrence of an epilepsy could have three different meanings : 1/ it had the same meaning than a CIS for 28 patients (32.2%) and was a MS onset ; 2/ it was the only clinical sign for MS relapse in 35 patients (40.2%) ; 3/ it occurred during a progressive form of MS for 24 subjects (27.6%). Thus, 28 patients (32.2%) developed MS after the onset of their epilepsy, 3 patients (3.4%) had their first seizure at the stage of CIS, 29 (33.3%) during a RR-MS form, 18 (20.7%) in a SP-MS form and 9 (10.3%) during a PP-MS form. The mean EDSS score at first seizure was 2.42 +/- 0.25 [range : 0 - 8.5].

Epileptic seizures were focal in 53 patients (60.9%) and apparently generalized in 34 patients (39.1%). Among the 53 patients with focal epilepsies, 4 patients (4.6%) had focal seizures without impairment of consciousness, 4 (4.6%) had focal seizures with observable motor or autonomic components, 5 (5.7%) had focal seizures involving subjective sensory or psychic phenomena only, 6 (6.9%) had focal seizures with impaired of consciousness or awareness, 31 (35.6%) had focal seizures evolving to a bilateral seizure and 3 (3.4%) had a partial status epilepticus. Among the 34 patients with generalized epilepsies, 31 (35.6%) had tonic-clonic seizures and 3 (3.4%) had a generalized status epilepticus. Interictal electroencephalographic data were available for 73 patients of the EpiMS group : 34 (39.1%) had a normal EEG, 12 (13.8%) had slow background, 13 (14.9%) had focal slow waves, 11 (12.6%) had focal spikes, 3 (3.4%) had diffuse spikes, no patient had ictal discharge and therefore 14 (16.1%) had no interictal EEG data available. As regards the number of seizures during the patients follow-up, 25 patients (28.7%) had one seizure only, 34 (39.1%) had between two and five seizures and 28 seizures (32.2%) more than five seizures. The prognosis of epilepsies was globally favorable with 17 patients (19.6%) with benign epilepsies, 42 (48.3%) with pharmacosensibility epilepsies, 23 (26.4%) with pharmacodependant epilepsies and 5 (5.7%) with pharmaco-resistant epilepsies.

Concerning patients who started epilepsy after MS onset (n = 59), the mean time between these two events were 13.67 years +/- 1.22 [range : 0-40.59] and EDSS score at first seizure was 3.57 +/- 0.27 [range : 0-8.5]. 19 patients (32.2%) had an EDSS score strictly inferior to 3 at time of first seizure, 13 (22.0%) had an EDSS score between 3 and strictly inferior to 4, 16 (27.1%) had EDSS score between 4 and strictly inferior to 6 and 11 (18.6%) an EDSS score equal or superior to 6. This suggests that epilepsies in MS can occur at any time during the history of the disease.

Comparison between EpiMS group and other patients of the ReLSEP without epilepsy :

The EpiMS group was compared to other patients of the ReLSEP without epilepsy (n = 5052) (Table 2). The mean follow-up of MS in the EpiMS group was 18.5 years +/- 1.03 vs 13.4 years +/- 0.14 for the other ReLSEP patients (p <0.0001, test Wilcoxon). The sex ratio women/men was 2.78 in the EpiMS group vs 2.56 for the other ReLSEP patients (p = 0.73, Chi-square test). The mean age at the first typical MS relapse was 30.5 years +/- 1.04 for the EpiMS group vs 31.9 years +/- 0.16 for other ReLSEP patients (p = 0.21, Wilcoxon test). The initial form of MS was a CIS or a RR-MS for 74 (85.1%) patients and a PP-MS for 13 (14.9%) patients in the EpiMS group vs respectively 4328 (85.7%) and 608 (12.0%) for other ReLSEP patients (p = 0.34, Chi-square test).

	EpiMS group (n=87)	ReLSEP patients without epilepsy (n=5052)	p
Mean duration of MS follow-up (in years +/- SEM)	18,5 +/- 1,03	13,4 +/- 0,14	< 0,0001
Sex ratio Women/Men	2,78 (64/23)	2,56 (3633/1419)	0,73
Mean age at the first typical MS relapse (in years +/- SEM)	30,5 +/- 1,04	31,9 +/- 0,16	0,21
Initial MS form :			0,34
- CIS or RR-MS	75 (86,2%)	4328 (85,7%)	
- PP-MS	12 (13,8%)	608 (12,0%)	
- Data not available	0 (0%)	116 (2,3%)	
Mean duration (in years) to [95% CI] :			
- EDSS score 3	10.08 [6,00-13,50]	11.87 [11,17-12,40]	0,07
- EDSS score 4	13.25 [10,43-16,33]	16.37 [16,00-17,00]	0,02
- EDSS score 6	20.90 [14,23-25,29]	24.57 [23,42-26,00]	0,08

Table 2 : Comparison of MS clinical features between EpiMS group (n = 87) and patients of the ReLSEP without epilepsy (n = 5052).

Concerning the median time to reach EDSS score 3, 4 and 6, there was a clear tendency for patients from the EpiMS group to increase their EDSS score faster than other ReLSEP patients without epilepsy (Figure 1) :

- for EDSS score 3 : 10.08 years [6.00 to 13.50] vs 11.87 years [11.17 to 12.40] (p = 0.07, log-rank test) (Figure 1A)

- for EDSS score 4 : 13.25 years [10.43 to 16.33] vs 16.37 years [16.00 to 17.00] (p = 0.02, log-rank test) (Figure 1B)

- for EDSS score 6 : 20.90 years [14.23-25.29] vs 24.57 years [23.42-26.00] (p = 0.08, log-rank test) (Figure 1C)

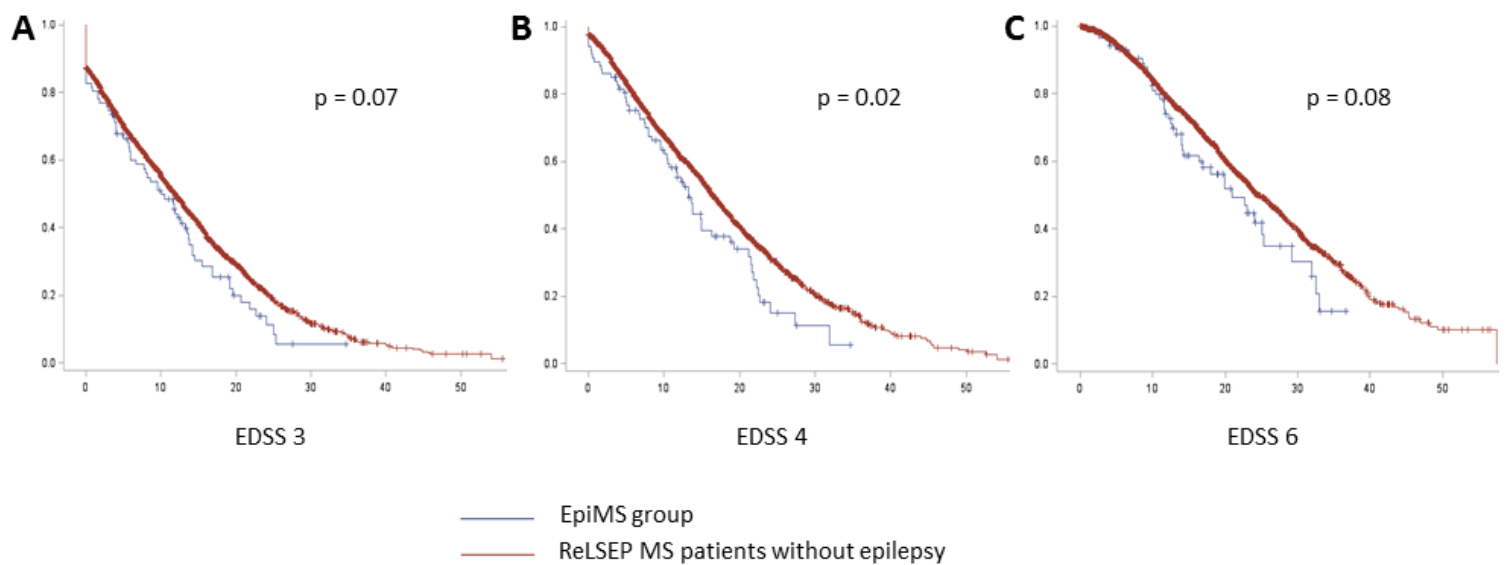


Figure 1 : Kaplan-Meier estimation of the time lapse from MS onset to assignment of an EDSS score 3 (A), 4 (B) and 6 (C) between the EpiMS group (n = 87) and ReLSEP patients without epilepsy (n = 5052).

Description of patients whose start MS with epilepsy : EpiCIS group :

The EpiCIS group includes patients whose epilepsies are considered as a MS onset mode. 28 subjects are part of this group, i.e a prevalence of 0.54% in our cohort. The mean age at first epileptic seizure in the EpiCIS group was 26.76 +/- 1.80 years. 18 patients (64.3%) had focal seizures vs 10 (35.7%) with apparently generalized seizures. 3 patients (10.7%) had a single seizure, 12 (42.9%) a total of seizures ranging between two and five and 13 (46.4%) had more than five seizures. Epilepsies in the EpiCIS group had a good prognosis in terms of pharmacosensitivity : 7 patients (25.0%) had benign epilepsies, 12 (42.9%) had pharmacosensitive epilepsies, 8 (28.6%) had pharmacodependant epilepsies and only 1 (3.6%) had a pharmacoresistant epilepsy (**Table 3**).

Interestingly enough, among the 28 patients of the EpiCIS group, 21 started a RR-MS form, two were at the stage of CIS completing the radiologically diagnostic criteria of MS and five had a PP-MS form at the end of our follow-up.

We think that, for patients of the EpiCIS group, the date of the first seizure can correspond to the date of the first relapse, i.e the date of RR-MS onset. The EpiCIS group was compared to all the patients of the ReLSEP, with CIS or clinically RR-MS without epilepsy, i.e a total of 4326 patients (**Table 4**). There was no significant difference between the two groups in mean follow-up duration [13.1 years +/- 1.82 vs 13.4 years +/- 0.16 ; p = 0.88, Wilcoxon test], sex

ratio [2.11 vs 2.87 ; p = 0.45, Chi-square test] and mean age at MS onset [32.3 years +/- 2.23 vs 31.2 years +/- 0.15 ; p = 0.37, Wilcoxon test].

	EpiCIS group (n=28)
Mean age at the first seizure (in years +/- SEM)	26,76 +/- 1,80
Epilepsy type :	
- Focal epilepsy :	18 (64,3%)
o without impairment of consciousness or awareness	2 (7,1%)
o with observable motor or autonomic components	3 (10,7%)
o involving subjective sensory or psychic phenomena only	1 (3,6%)
o with impairment of consciousness or awareness	2 (7,1%)
o evolving to a bilateral convulsive seizure	9 (32,1%)
o partial status epilepticus	1 (3,6%)
- Generalized epilepsy :	10 (35,7%)
o tonic-clonic	10 (35,7%)
o status epilepticus	0 (0%)
Number of seizures :	
- Unique seizure	3 (10,7%)
- Between 2 and 5 seizures	12 (42,9%)
- More than 5 seizures	13 (46,4%)
Pharmacosensibilité :	
- Benign epilepsies	7 (25,0%)
- Pharmacosensitive epilepsies	12 (42,9%)
- Pharmacodependant epilepsies	8 (28,6%)
- Pharmacoresistant epilepsies	1 (3,6%)

Table 3 : Clinical and electrophysiological features of epilepsies in patients who start MS by an epilepsy (EpiCIS group, n = 28).

	EpiCIS group (n=28)	CIS or RR-MS ReLSEP patients without epilepsy (n=4326)	p
Mean duration of follow-up (in years +/- SEM)	13,1 +/- 1,82	13,4 +/- 0,16	0,88
Sex ratio women/men	2,11 (19/9)	2,87 (3209/1117)	0,45
Mean age at MS onset (in years +/- SEM)	32,3 +/- 2,23	31,2 +/- 0,15	0,37
Median duration between the first typical MS relapse and (in years) [95% CI] :			
- EDSS score 3	12.23 [2.52-19.85]	13.99 [13.34-14.78]	0.07
- EDSS score 4	18.82 [6.00-24.57]	18.82 [18.00-19.59]	0,16
- EDSS score 6	20.65 [11.31-26.77]	28.00 [26.74-29.12]	0,01
Mean duration between the first epileptic seizure (in years) [95% CI] :			
- EDSS score 3	19.87[10.97-26.44]	13.99 [13.34-14.78]	0,27
- EDSS score 4	27.55 [14.14-30.30]	18.82 [18.00-19.59]	0,25
- EDSS score 6	26.70 [19.07-26.79]	28.00[26.74-29.12]	0,99

Table 4 : Comparison of clinical MS features between the EpiCIS group (n = 28) and the CIS or RR-MS groups of ReLSEP patients without epilepsy (n = 4326).

We studied the Kaplan-Meier curves which evaluate the duration to reach EDSS score 3, 4 and 6 in two different situations : 1/ on the one hand with the date of the first typical relapse as the date of MS onset (**Figure 2A**) and 2/ on the other hand, with the date of the first seizure as the date of MS onset (**Figure 2B**).

In the first situation, we observed a trend for EpiCIS patients to reach EDSS score 3 and 4 faster than other ReLSEP patients without epilepsy [to EDSS score 3: 12.23 years (95% CI : 2.52-19.85) vs 13.99 years (95% CI : 13.34-14.78), p = 0.07, log-rank test ; to EDSS score 4 :

18.82 years (95% CI : 6.00-24.57) vs 18.82 years (95% CI : 18.00-19.59), $p = 0.16$, log-rank test]. In terms of median time to reach EDSS score 6, we showed that EpiCIS patients have a significantly shorter duration than the CIS or RR-MS ReLSEP patients without epilepsy [20.63 years (95% CI : 11.31-26.77) vs 28.00 years (95% CI : 26.74-29.12), $p = 0.01$, log-rank test] (**Figure 2A**).

In the second situation, with the date of the first seizure as the date of MS onset, we did not find significant differences between the two groups in terms of time lapse to reach EDSS score 3 [19.87 years (10.97-26.44) vs 13.99 years (13.34-14.78), $p = 0.27$, log-rank test], EDSS score 4 [27.55 years (14.14-30.30) vs 18.82 years (18.00-19.59), $p = 0.25$, log-rank test] and EDSS score 6 [26.70 years (19.07-26.79) vs 28.00 years (26.74-29.12), $p = 0.99$, log-rank test] (**Figure 2B**).

Thus, these results provide an argument in favor of the hypothesis that epilepsies may be a way to begin an RR-MS in our EpiCIS group of patients.

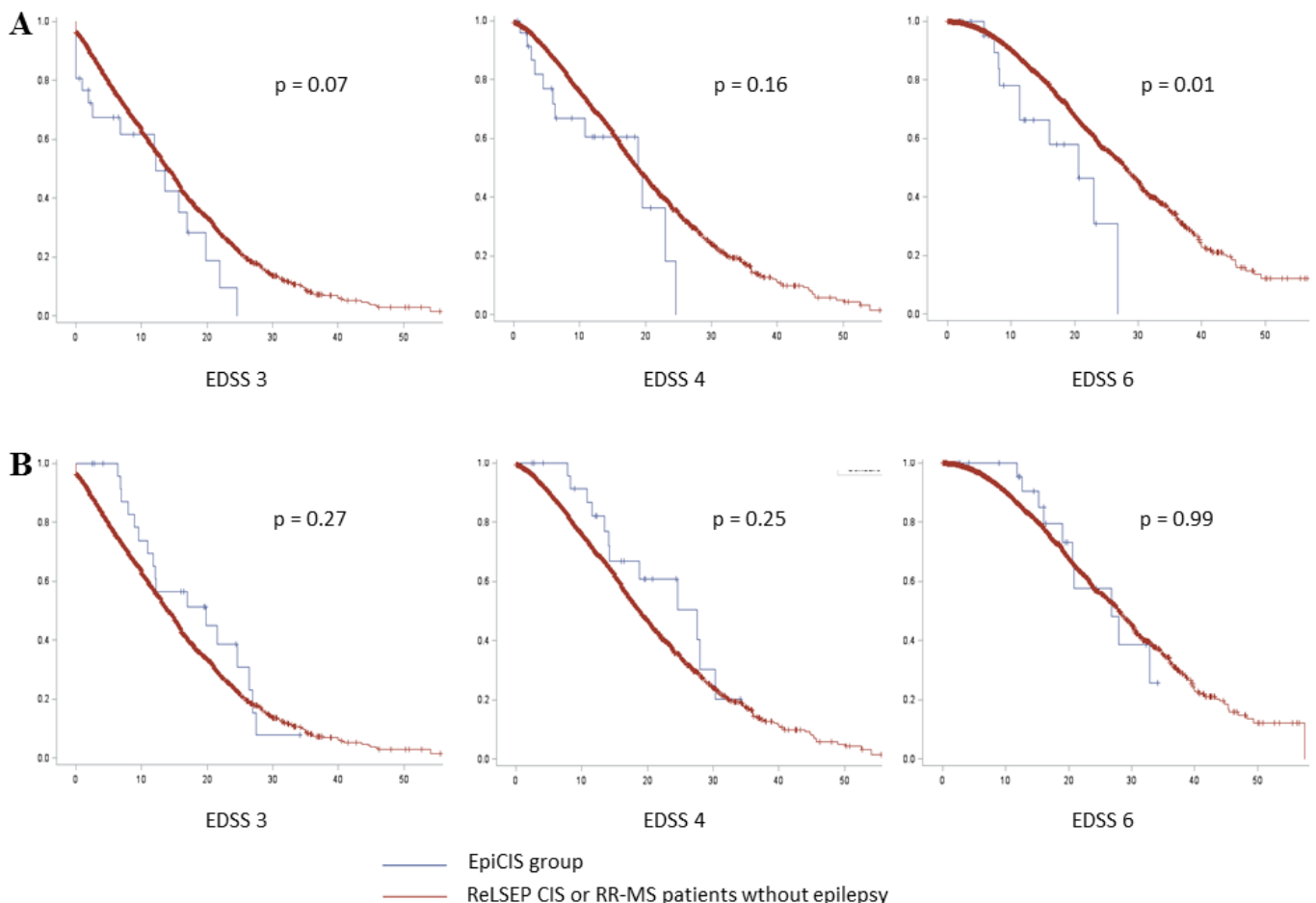


Figure 2 : Kaplan-Meier curves estimating: **A** : the time lapse between the first typical MS relapse and irreversible EDSS score 3, 4 and 6 between EpiCIS group ($n = 28$) and the group of ReLSEP CIS or RR-MM patients without epilepsy ($n = 4326$) ; **B** : considering the date of first seizure as date of MS onset for EpiCIS group, evaluation of the time lapse between the first clinical manifestation of MS and irreversible EDSS score 3, 4 and 6 between EpiCIS group and the group of ReLSEP CIS or RR-MS patients without epilepsy.

DISCUSSION:

Our study shows a prevalence of epilepsies in MS cases of 2.2% from a population-based registry of 2.2%. 87 cases (1,68%) of epilepsies can be explained by MS itself. We show that the presence of epilepsies during MS course is a poor prognostic factor for disability, with a quicker degradation of EDSS score. 0.54% of the patients in our cohort started a RR-MS form with epilepsy. We propose to add to the CIS definition the epileptic seizures related to a focal lesion of MS.

A seizure may therefore be the only manifestation of a MS relapse. Consequently, the consensus definition of a relapse, as the occurrence, the recurrence or the worsening for more than 24 hours of neurological symptoms and usually ending in a partial or complete remission, should be redefined on the side of the symptom duration^{49,50}.

To our knowledge, our cohort of 87 patients with epilepsies in relation to MS is the largest ever reported. Until now, the most important described cohort was the study of Nyquist and al in 2002¹⁹. A population of 5715 patients with MS was analyzed and 119 cases of epilepsies were described. 34 patients were excluded from the statistical analysis because their epilepsies were explained by another etiology than MS, i.e a described cohort of 85 patients in this study. In comparison with previous studies, our work found 28 patients who start a RR-MS by epilepsy. For example, Catenoix and al were able to isolate only seven patients in this situation, which was not enough to propose a prognostic analysis²⁵. The study of the median time to reach EDSS score 3, 4 and 6 on the 28 subjects, from our EpiCIS group, suggests that epilepsies can be a way to start a RR-MS. To our knowledge, our study is the first to clearly suggest this hypothesis. Moreover, in our cohort, after retrospective analysis, five patients had an epilepsy of unknown origin until they started a progressive MS form. This clinical situation is thus similar to the definition of a Single Attack Progressive Form of MS⁵³.

It is now conventional to explore the occurrence of epilepsies by MRI. In case of normality of conventional sequences, epilepsies are then considered of unknown etiology. In this situation, it seems appropriate to complete the MRI by performing DIR sequences. These sequences allow the visualization of cortical plaques^{39,40}. The identification of early cortical plaques can lead to an earlier MS diagnosis with therapeutic and prognostic consequences. It has now been showed that the introduction of an early treatment in MS improves the prognosis on disability⁵⁴⁻⁵⁷.

In our study, whatever the time of the occurrence of epilepsies in the MS course, we showed that the worsening of EDSS score in patients with the association epilepsy and MS is faster

than in MS patients without epilepsy. This had already been suggested by Catenox and al in 2011 with a similar result in their cohort of 67 patients, particularly for the EDSS score ⁶²⁵. This poor outcome in terms of prognosis could be caused by excitotoxicity induced by seizures. This phenomenon could promote the inflammatory infiltration in the brain parenchyma. By analogy with a study in subgroups of pediatric age patients suffering from refractory epilepsies, it had been showed vascular changes and accumulation of cells within the brain parenchyma in these patients⁵⁸. In another work, in an animal model of viral meningitis, it has been shown that the occurrence of seizures, especially status epilepticus, induced chronic expression of VCAM-1, the ligand of integrin VLA-4, that promoted the cross of the blood-brain barrier by activated T cells in periphery⁵⁹. Consequently, the occurrence of seizures can induce a fragility of the blood-brain barrier and may thereby cause an increase in the inflammatory infiltration of T-lymphocytes within the brain parenchyma. This hypothesis could explain the poorer functional prognosis for patients with MS and epilepsy compared to patients without epilepsy.

In our study, the majority of our patients had focal seizures with a lower proportion of apparently generalized seizures. The larger proportion of focal seizures confirms the hypothesis of a structural origin, i.e the presence of cortical plaques. In 2008, Calabrese et al showed that patients with epilepsies in MS had a more important cortical inflammation than patients without epilepsy, through studies on MRI with DIR sequence⁶⁰. However, if we consider an exclusive structural cause of seizures during MS, it seems surprising to find so many generalized seizures. It leads to reconsider the concept of a purely structural origin of seizures in MS. In animal models, the role of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β (Interleukine-1 β) and TNF α (Tumor Necrosis Factor α) in the genesis of seizures was suggested⁶¹. These cytokines are typically produced in Th1- immune responses (T helper 1), corresponding to the classical immune mediation during MS⁶². We could imagine the role of an increased rate of pro-inflammatory cytokines in the serum of patients with MS as a cause for epileptic seizures in addition of the structural etiology of seizures.

Moreover, some evidences prove the involvement of humoral immunity in MS^{63,67}. Particularly, it was recently showed circulating anti-potassium channel KIR-4.1 antibody in MS^{68,69}. Thus, by analogy with autoimmune encephalitis, as anti-NMDA-receptor antibody encephalitis, we can imagine the existence of circulating antibodies which promote the occurrence of epilepsies during MS.

On the pharmacosensibility of epilepsies in our cohort, we find an overall favorable prognosis with only 5.7% of pharmacoresistant epilepsies and 26.4% of pharmacodependant epilepsies.

This low proportion could confirm the hypothesis of a principally transitory structural plaques, with a cortical or juxtacortical topography, which induce a transitory epilepsy with good prognosis. However, the existence of a significant proportion of pharmacoresistant epilepsies and pharmacodependant epilepsies could answer to another structural mechanism, i.e the formation of fixed plaques, which induce a disconnection of the cortex from its subcortical afferencies⁷⁰. The mechanisms of epilepsies in MS may be multiple and it is probably too simple to involve only the cortical and juxtacortical structural lesions as a single causal factor.

Epilepsies are not the only clinic expression of a cortical involvement during MS. The cognitive impairment is also a symptom of cortical involvement⁷¹. It is interesting to note that, in their study in 2009, Staff and al reported the presence of six cases of epilepsies in their cohort of 23 patients with cognitive impairments as first manifestation of MS⁷². A cognitive impairment in patients with demyelinating disease at the stage of CIS but also at the stage of RIS (Radiologically Isolated Syndrome) was also suggested^{73,74}. By analogy with our study on EpiCIS group, Deloire and al have demonstrated that early cognitive impairment in MS was predictive of a faster deterioration in EDSS score five and seven years later⁷⁵. The presence of early cortical symptoms during MS, as epilepsies or cognitive impairment, means a poor prognosis on the disability and should get the clinician to consider MS as an aggressive form and to adapt the optimal therapeutic strategy.

Like all rare events during a disease, it is difficult to obtain large cohorts of patients with epilepsies in relation with MS to improve the statistical power of the study. Indeed, in our population of 87 patients, we identify a clear trend for patients with MS and epilepsies to achieve faster EDSS score 3 and 6 with a significance for EDSS score 4. A larger cohort would certainly show a significance for all EDSS scores. In the same way, in the group of 28 patients starting RR-MS by epilepsies, we showed that these patients reach EDSS score 6 quicker and we found a similar trend for EDSS score 3 and 4. Also, our study was based on a retrospective analysis and the diagnosis of epilepsies is always difficult, especially when seizures are rare. Thus, we cannot exclude the inclusion in our cohort of patients with genetic epilepsies instead of epilepsies in relation with MS. So, this element is a possible selection bias. It should also be noted that other non-epileptic paroxysmal events such as tonic spasms or paroxysmal akinesia can be met during MS and thus induce a misdiagnosis of epilepsies^{20,76}. With this study, we propose to set imputability criteria of MS in epilepsies etiology as :

1. Occurrence of epilepsies with no other origin ;
2. Conventional MRI explorations without abnormalities or showing typical MS demyelinating lesions ;
3. DIR sequences on MRI showing cortical lesions ;
4. Good prognosis for epilepsy ;
5. No argument for a non-epileptic origin of paroxysmic manifestations.

In conclusion, our study confirms the association between MS and epilepsies in terms of prevalence in our population of MS patients compared with studies on general population registers. A structural origin, i.e cortical or juxtacortical plaques, is the most probable mechanism involved to explain epilepsies. Further studies of clinicopathological correlations between seizures semiology and plaques topography on 8 Tesla MRI with DIR sequences could confirm this structural origin. Nevertheless, our study suggests that other mechanisms may be involved. Moreover, the occurrence of seizures in MS course means a poor prognostic factor on disability and should lead the clinician to adopt a more aggressive treatment strategy.

BIBLIOGRAPHY :

1. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M and al, Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis, *Brain* 2005 ; 128(Pt11) : 2705-12.
2. Compston A and Coles A, Multiple sclerosis, *Lancet* 2008 ; 372(9648) : 1502-17.
3. Leube W, Ueber multiple inselförmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Nach Beobachtungen aus der Erlanger medicinischen Klinik, *Dtsch Arch Klin Med* 1871 ; 8 : 1-29.
4. Drake WE Jr and MacRae D, Epilepsy in multiple sclerosis, *Neurology* 1961 ; 11 : 810-6.
5. Matthews WB, Epilepsy and disseminated sclerosis, *Q J Med* 1962 ; 31 : 141-55.
6. Oftedal SI, Multiple sclerosis in Vestfold county, *Acta Neurol Scand Suppl* 1965 ; 16 : 1-62.
7. Hopf HC, Stamatovic AM and Wahren W, Cerebral seizures in multiple sclerosis, *Z Neurol* 1970 ; 198(3) : 256-79.

8. Cendrowski W and Majkowski J, Epilepsy in multiple sclerosis, *J Neurol Sci* 1972 ; 17(4) : 389-98.
9. Trouillas P and Courjon J, Epilepsy with multiple sclerosis, *Epilepsia* 1972 ; 13(2) : 325-33.
10. Ritter G and Poser S, Epilepsy and multiple sclerosis, *MMW Munch Med Wochenschr* 1974 ; 116(45) : 1983-6.
11. Shibasaki H, McDonald WI and Kuroiwa Y, Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis : comparison between British and Japanese patients, *J Neurol Sci* 1981 ; 49(2) : 253-71.
12. Kinnunen E and Wikström J, Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis, *Epilepsia* 1986 ; 27 (6) : 729-33.
13. Büttner T, Hornig CR and Dorndorf W, Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories, *Nervenarzt* 1989 ; 60(5) : 262-7.
14. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E and Cazzullo CL, Epilepsy in multiple sclerosis, *Eur Neurol* 1990 ; 30(4) : 218-23.
15. Engelsen BA and Grønning M, Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated ?, *Seizure* 1997 ; 6(5) : 377-82.
16. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M and Dumas R, Epilepsy in patients with multiple sclerosis : radiological-clinical correlations, *Epilepsia* 1998 ; 39(8) : 893-6.
17. Olafsson E, Benedikz J and Hauser WA, Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis : a population-based study in Iceland, *Epilepsia* 1999 ; 40(6) : 745-7.
18. Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovic M and al, Seizures in multiple sclerosis, *Epilepsia* 2001 ; 42(1) : 72-9.
19. Nyquist PA, Cascino GD, McClelland RL, Annegers JF and Rodriguez M, Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis : a population-based study, *Mayo Clin Proc* 2002 ; 77(9) : 910-2.
20. Eriksson M, Ben-Menachem E and Andersen O, Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis, *Mult Scler* 2002 ; 8(6) : 495-9.
21. Gambardella A, Valentino P, Labate A, Sibilia G, Ruscica F, Colosimo E and al, Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis, *Can J Neurol Sci* 2003 ; 30(3) : 228-32.

22. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R and al, Epileptic seizures in multiple sclerosis : clinical and EEG correlations, *Neurol Sci* 2003 ; 24(5) : 322-8.
23. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, Lo Fermo S, Reggio E, Patti F and Reggio A, Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily : a population-based study, *Epilepsia* 2003 ; 44(11) : 1445-8.
24. Martínez-Juárez IE, López-Meza E, González-Aragón Mdel C, Ramírez-Bermúdez J and Corona T, Epilepsy and multiple sclerosis : Increased risk among progressive forms, *Epilepsy Res* 2009 ; 84(2-3) : 250-3.
25. Catenoux H, Marignier R, Ritleng C, Dufour M, Mauguière F, Confavreux C and al, Multiple sclerosis and epileptic seizures, *Mult Scler* 2011 ; 17(1) : 96-102.
26. Etemadifar M, Abtahi SH and Tabrizi N, Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis, *Arch Iran Med* 2012 ; 15(6) : 381-3.
27. Banerjee PN, Filippi D and Hauser WA, The descriptive epidemiology of epilepsy - a review, *Epilepsy Res* 2009 ; 85(1) : 31-45.
28. Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B, *Epilepsia partialis continua* in multiple sclerosis, *Lancet* 1995 ; 345 : 658-9.
29. Striano P, Striano S, Carrieri PB and Boccella P, *Epilepsia partialis continua* as a first symptom of multiple sclerosis : electrophysiological study of one case, *Mult Scler* 2003 ; 9 : 199-203.
30. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG and McDonald WI, Seizures due to multiple sclerosis : seven patients with MRI correlations, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56(12) : 1317-20.
31. Spatt J, Goldenberg G and Mamoli B, Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis, *Epilepsia* 1994 ; 35(6) : 1342-5.
32. Brownell B and Hughes JT, The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962 ; 25 : 315-20.
33. Lumsden CE, *The Neuropathology of Multiple Sclerosis*. Amsterdam : North-Holland ; 1970 : 217–309.
34. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A and Trapp BD, Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions, *Ann Neurol* 2001 ; 50(3) : 389–400.

35. Bo L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD and Mork SJ, Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration, *Mult Scler* 2003 ; 9(4) : 323–331.
36. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV and Revesz T, Cortical lesions in multiple sclerosis, *Brain* 1999 ; 122 (Pt1) : 17-26.
37. Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, Castelijns, Polman CA and Barkhof F, Cortical lesions in multiple sclerosis : combined postmortem MR imaging and histopathology, *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 ; 26(3) : 572–77.
38. Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A and Rammohan KW, Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla, *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 ; 28(2) : 262-6.
39. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F and Castelijns JA, Intracortical lesions in multiple sclerosis : improved detection with 3D double-inversion recovery MR imaging, *Radiology* 2005 ; 236(1) : 254-60.
40. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Träber F, Klotz L, Schmidt S and Schild HH, Double inversion recovery brain imaging at 3T : diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions, *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 ; 28(1) : 54-9.
41. Kurtzke JF, Rating neurological impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology* 1983 ; 33(11) : 1444-52.
42. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T and Guillemin F, Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France, *Mult Scler* 2007; 13(8) : 962-967.
43. El Adssi H, Debouverie M and Guillemin F; LORSEP Group, Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method, *Mult Scler* 2012 ; 18(9) : 1244-50.
44. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC and al, New diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines for research protocols, *Ann Neurol* 1983 ; 13(3) : 227-31.
45. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD and al, Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis, *Ann Neurol* 2001 ; 50(1) : 121-7.
46. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L and al, Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the "McDonald Criteria", *Ann Neurol* 2005 ; 58(6) : 840-6.

47. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M and al, Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria, *Ann Neurol* 2011 ; 69(2) : 292-302.
48. Lublin FD and Reingold SC, Defining the clinical course of multiple sclerosis : Results of an international survey, *Neurology* 1996 ; 46(4) : 907-11.
49. Matthews WB, Symptoms and signs. In: Matthews WE, edn. *McAlpine's Multiple Sclerosis* 2nd edn. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1991 : 61-3.
50. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F and al, Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis, *Ann NY Acad Sci* 1965 ; 122 : 552-568.
51. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P and Engel J Jr, Epileptic seizures and epilepsy : definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), *Epilepsia* 2005 ; 46(4) : 470-472.
52. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W and al, Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, *Epilepsia* 2010 ; 51(4) : 676-85.
53. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM and Ebers GC, The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study 9 : observations on the progressive phase of the disease, *Brain* 2006 ; 129(Pt 3) : 584-94.
54. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH and 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* 2009 ; 8(11) : 987-97.
55. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D and al, IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event, *Neurology* 2006 ; 66(5) : 678-84.
56. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erälinna JP, Forrester F, Jongen P and al, Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS, *Neurology* 2006 ; 67(6) : 944-53.
57. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Leocani L, Bajenaru O and al, Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome, *Mult Scler* 2013 ; 19(8) : 1074-83.

58. Hildebrandt M, Amann K, Schröder R, Pieper T, Kolodziejczyk D, Holthausen H and al, White matter angiopathy is common in pediatric patients with intractable focal epilepsies, *Epilepsia* 2008 ; 49(5) : 804-15.
59. Kim JV, Kang SS, Dustin ML and McGavern DB, Myelomonocytic cell recruitment causes fatal CNS vascular injury during acute viral meningitis, *Nature* 2009 ; 457(7226) : 191-5.
60. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Matisi I, Barachino L and al, Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis, *J Neurol* 2008 ; 255(4) : 581-6.
61. Friedman A and Dingledine R, Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy, *Epilepsia* 2011 ; 52 (Suppl3) : 33-9.
62. Sospedra M and Martin R, Immunology of multiple sclerosis, *Annu Rev Immunol* 2005 ; 23 : 683-747.
63. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G and al, Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement, *Arch Neurol* 2005 ; 62(6) : 865-70.
64. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M and al, Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology, *Brain* 2007 ; 130(Pt4) : 1089-104.
65. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH and al, Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis : a 72-week, open-label, phase I trial, *Ann Neurol* 2008 ; 63(3) : 395-400.
66. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ and al, B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2008 ; 358(7) : 676-88.
67. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F and al, Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis : a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet* 2011 ; 378(9805) : 1779-87.
68. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M and al, Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol* 2008 ; 7(12) : 1091-8.
69. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B and al, Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2012 ; 367(2) : 115-23.

70. Primavera A, Gianelli MV and Bandini F, Aphasic status epilepticus in multiple sclerosis, *Eur Neurol* 1996 ; 36(6) : 374-7.
71. Chiaravalloti ND and DeLuca J, Cognitive impairment in multiple sclerosis ; *Lancet Neurol* 2008 ; 7(12) : 1139-51.
72. Staff NP, Lucchinetti CF and Keegan BM, Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment, *Arch Neurol* 2009 ; 66(9) : 1139-43.
73. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA and Pelletier J, Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis, *Mult Scler* 2007 ; 13(1) : 124-7.
74. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H and de Seze J, Cognitive function in radiologically isolated syndrome, *Mult Scler* 2010 ; 16(8) : 919-25.
75. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M and Brochet B, Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later, *Mult Scler* 2010 ; 16(5) : 581-7.
76. Spatt J, Chaix R and Mamoli B, Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis, *J Neurol* 2001 ; 248(1) : 2-9.

ANNEXE 2 : ECHELLE DE COTATION DU HANDICAP (EDSS : Expanded Disability Status Scale) :

0 : Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).

1.0 : Pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).

1.5 : Pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).

2.0 : Handicap minimal d'un des PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 ou 1).

2.5 : Handicap minimal dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 ou 1).

3.0 : Handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1, ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.

3.5 : Pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2.

4.0 : Pas de problème de déambulation (sans aide), 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.

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.

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).

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.

6.0 : Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.

6.5 : Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter.

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.

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.

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.

8.5 : Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.

9.0 : Patient grabataire ; peut communiquer et manger.

9.5 : Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.

10 : Décès lié à la SEP.

Kurtzke JF, Rating neurological impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS), Neurology 1983 ; 33(11) : 1444-52.

ANNEXE 3 : TRAVAUX PERSONNELS

Articles :

- **Manceau P**, Latache C, Massart C, Le Page E, Edan G, De Seze J et Debouverie M, **Les anticorps neutralisants dirigés contre l'interféron-beta sont corrélés à la fatigue et à l'activité de la sclérose en plaques**, Revue Neurologique 2013, S2 : 169.
- Michel L, Chesneau M, **Manceau P**, Wiertlewski S, Garcia A, Salou M, Elong A, Degauque N, Pallier A, Jacq-Foucher M, Lefrère F, Soullillou JP, Laplaud DA and Brouard S, **Patients with Multiple Sclerosis Present an Unaltered Regulatory B Cell Frequency, Phenotype and Function** : Soumission en cours dans Multiple Sclerosis Journal.

Posters :

- Michel L, Chesneau M, **Manceau P**, Wiertlewski S, Garcia A, Salou M, Elong A, Degauque N, Pallier A, Jacq-Foucher M, Lefrère F, Soullillou JP, Laplaud DA and Brouard S, **Patients with Multiple Sclerosis Present an Unaltered Regulatory B Cell Frequency, Phenotype and Function** : Présentation au congrès de l'American Academy of Neurology (AAN) 2013.
- **Manceau P**, Sauvee M, Meyer M, Armand C et Debouverie M, **Atrophie corticale postérieure et Maladie d'Alzheimer** : Présentation au congrès des Journées Neurologiques de Langue Française (JNLF) 2011.
- **Manceau P**, Louis S, Debouverie M et Labauge P, **Leucodystrophie postérieure régressive due à une mutation de la connexine 32** : Présentation au congrès des Journées Neurologiques de Langue Française (JNLF) 2011.

SUMMARY :

Introduction : Epilepsies in multiple sclerosis (MS) are more frequent than in the general population. Multiple pathological and imaging studies suggest a cortical involvement in MS.

Objectives : This study analyzes the diagnostic and prognostic values for the occurrence of epilepsies in the natural history of patients with MS.

Materials and Methods : A cohort of 5166 MS patients was selected and analyzed using the ReLSEP (Lorrain Registry from MS). Patients with epilepsies were extracted from the registry and their data were retrospectively analyzed.

Results : 114 patients in our cohort were epileptic, i.e a prevalence of 2.2%. However, only 87 patients (1.68%) had epilepsy in relation with MS. Compared with patients without epilepsies in the ReLSEP, we show that the onset of epilepsies during MS course is associated with a poor prognosis on disability. In contrast, the prognosis for epilepsies is favorable with only 5.7% of pharmaco-resistant epilepsies and 26.4% of pharmacodependant epilepsies. Among the patients in our cohort, 28 patients (0.54%) developed epilepsies before MS onset. We show that the occurrence of a first seizure can be a clinically isolated syndrome and thus a possible onset into a relapsing-remitting MS.

Discussion : Our study reports the largest cohort of patients with epilepsies in relation with MS. Factors that may explain the occurrence of epilepsies in MS are discussed.

Conclusion : Our study confirms an increased risk of epilepsies in MS. Its prognostic value is negative with a faster progression in disability.

VU

NANCY, le **3 septembre 2013**

Le Président de Thèse

Professeur H. VESPIGNANI

NANCY, le **5 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6555

NANCY, le 13/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME :

Introduction : Les épilepsies au cours de la sclérose en plaques (SEP) sont plus fréquentes que dans la population générale. De multiples études anatomo-pathologiques et d'imageries suggèrent l'existence d'une atteinte corticale dans la SEP.

Objectifs : Nous avons tenté d'analyser la valeur diagnostique et pronostique de la survenue d'une épilepsie dans l'histoire naturelle des patients atteints de SEP.

Matériels et Méthodes : A partir du Registre Lorrain de la SEP (ReLSEP), une cohorte de 5166 patients atteints de SEP a pu être analysée. Les données concernant l'épilepsie de ces patients ont été rétrospectivement analysées.

Résultats : 114 patients du ReLSEP avaient présenté une épilepsie, soit une prévalence de 2,2%. Seuls 87 sujets (1,68%) présentaient une épilepsie en lien avec la SEP. En comparaison avec les patients de ReLSEP sans épilepsie, nous démontrons que l'apparition d'une épilepsie au cours de l'histoire naturelle de la SEP constitue un facteur de mauvais pronostic fonctionnel. En revanche, le pronostic de l'épilepsie est favorable avec uniquement 5,7% de pharmacorésistance et 26,4% de pharmacodépendance. Parmi les sujets de notre cohorte, 28 patients (0,54%) ont développé une épilepsie avant de débiter une SEP. Nous démontrons que la survenue d'une crise peut constituer un authentique syndrome cliniquement isolé et donc un possible mode d'entrée dans une SEP rémittente-récurrente.

Discussion : Notre travail rapporte la plus importante cohorte de patients présentant des épilepsies en lien avec la SEP. Les facteurs pouvant expliquer la survenue d'une épilepsie au cours de la SEP sont discutés.

Conclusion : Notre étude confirme un risque accru d'épilepsie au cours de la SEP. Sa valeur pronostique est négative sur le plan fonctionnel avec une aggravation plus rapide du handicap.

TITRE EN ANGLAIS :

Epilepsies and multiple sclerosis : diagnostic and prognostic values.

THESE MEDECINE SPECIALISEE – 2013

MOTS CLEFS : sclérose en plaques – épilepsies – prévalence – pronostic – syndrome cliniquement isolé.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de NANCY
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
