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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Guillaume PISCHÉ

le 25 septembre 2017

Devenir à long terme de 2137 patients présentant une forme bénigne de sclérose en plaques. À partir des données du registre lorrain.

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

Juges : M. le Professeur René ANXIONNAT
M. le Professeur Jérôme DE SEZE
Mme le Docteur en Médecine Sophie PITTION-VOUYOVITCH
M. le Docteur en Médecine Guillaume MATHEY

4 septembre 2017

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation)***

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : ***(Réanimation)***

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; addictologie)***

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

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

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

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

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER (stagiaire)
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
2ème sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

==========

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 Würtzburg (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 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)

Remerciements au Président du jury

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Je vous remercie de votre soutien, votre disponibilité et votre pédagogie m'ayant permis de progresser durant mon internat.
Je vous remercie de m'avoir enseigné la médecine, la neurologie, afin de perfectionner mon apprentissage.
Je vous remercie de votre expertise et votre aide pour la rédaction de cet article scientifique.
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Remerciements aux juges

Monsieur le Professeur René ANXIONNAT

Je vous remercie de m'avoir enseigné la neuroradiologie et de votre accueil au sein de ce service.
Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Monsieur le Professeur Jérôme DE SEZE

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la neurologie lors de mon externat. Merci d'avoir mis en lumière l'art de la clinique neurologique dans mon esprit.
Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Monsieur le Docteur Guillaume MATHEY

Je tiens à te remercier pour ton aide précieuse et tes qualités médicales et humaines. Ton soutien et l'appui dont tu as fait preuve pour l'élaboration de ce travail cultivent ma reconnaissance envers ta personne.
Je te remercie de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Madame le Docteur Sophie PITTION-VOUYOVITCH

Je te remercie pour tes conseils, ton enseignement ainsi que ton aide et ta collaboration pour cet article scientifique.
Je te remercie de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Dédicaces

À ma famille

À ma mère et à mon père, à qui je pense tous les jours.

À Pascal, merci pour ta présence et ta gentillesse qui me touchent.

À ma sœur Marion et à mon frère Clément, pour tous ces bons moments passés ensembles et moments à venir.

À Lucie, mi corazón.

À ma grand-mère Mathilde, bientôt 100 années de sagesse.
À ma grand-mère paternelle Marie-Louise et à mes grands-pères qui nous regardent.

À mes cousins et cousines, bien trop nombreux pour que je les cite dans ce papier (IC 95% [18-54]), mais que je remercie pour leur attention et leur présence ce jour, notamment Isabelle et Benoît, John et son amie, Mathieu et Cédric.

À mes tantes et oncles, Charles, Christiane, Jean-Pierre, Marie-Claire, Joseph, Géraldine, Claudine, Simone.
À Patrick, Alice, Pierre, et Jean-Michel.

À mes amis, co-internes et collègues du service

À Jonathan, Thomas (x2), Lionel, Arnaud, Sébastien, Ludovic, Thierry, Joan, Philippe, et à tous ces moments passés depuis l'école primaire et le collège, qui se poursuivent encore à mon plus grand plaisir !

À Loïc, Antoine (x2), Camille, Jean, Arnaud (x2), Marie (x2), Joan, Geoffrey, Carole (x2), Jacques, Mel, Pierre, Virginie. Quel bonheur de poursuivre nos chemins parallèles depuis plus de 10 ans et de partager notre diversité professionnelle !

À Denis, Marie-Ève, Claude, Thomas, Jérémy, Lucas, Julien, Geoffrey, Simon, Arnaud, Xavier, Robert, Noé, Jean-Claude. L'internat aura eu raison de ses nombreuses heures et années passées à vos côtés sur un terrain de handball, mais je compte bien vous rejoindre en route à nouveau.

À mes supers co-internes, Claire, Jennifer, Anne-Laure, Celso (neurologue dans l'âme), Thomas, Nicolas, Mathilde, Nolwenn, Michaël, Morgan, Marion, Hélène, Arnaud, Emmanuelle, Inès, Pauline, Lysiane, Anaïs, Salomé, Chloé, qui je pense, sont les meilleurs co-internes au monde. J'ai été ravi de passer toutes ces années à vos côtés, et de boire toutes ces pintes avec vous. Je ne vous oublierai jamais.

À tous mes séniors du service de neurologie sans exception, à qui je peux porter autant d'éloges qu'à mes co-internes. Marc, Luc, Louise, Louis, Patrick, Marie, Sébastien, Jean-Christophe, Lisa, Gioia, Mathieu (qui reste mon co-interne en fait), Anna, Solène, Lucie, Sophie, Maud, Camille, Guillaume, Olivier, Chifaou, Irina, Jean-Luc, Philippe. Merci pour votre enseignement et votre gentillesse !

À tous mes collègues de neuroradiologie. Pr Bracard, Pr Anxionnat, Pr Braun, Manue, Claire, Sophie, Anne-Laure, Rémi, Florence, Liang, Marie-Alexia, Laure, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. À mes supers co-internes du moment, Ayla, Marie, Nicolas, Matthias, François, Samir, cela aura été un vrai plaisir de travailler avec vous.

Serment d’Hippocrate

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me 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 MATIÈRES

1. PRÉSENTATION DU SUJET 14

1.1 INTRODUCTION 14

1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE 15

1.3 FORMES CLINIQUES ET CONCEPT DE SEP « BÉNIGNE » 16

1.3.1 Différents modes évolutifs 16

1.3.2 Activité de la maladie 18

1.3.3 Formes « bénignes » de SEP 19

1.4 FACTEURS PRÉDICTIFS DE SEP « BÉNIGNE » 21

1.4.1 Données de la littérature 21

1.4.2 L'IRM cérébrale comme marqueur pronostique 22

1.4.3 Marqueur biologique de l'activité inflammatoire ou de la progression de la maladie 23

1.4.4 L'atrophie corticale est associée à la forme de la maladie 24

1.5 EFFET « DISEASE-MODIFYING » DU TRAITEMENT DE FOND 25

1.6 LES LIMITES DU CONCEPT DE SEP « BÉNIGNE » 26

1.6.1 Terminologie 26

1.6.2 Histoire naturelle de la maladie 26

1.6.3 Des symptômes cliniques limitant le concept de bénignité 27

1.6.3.1 Les troubles cognitifs 27

1.6.3.2 L'asthénie 28

1.6.3.3 Les symptômes douloureux : douleurs nociceptives et manifestations paroxystiques douloureuses 28

2. PRÉSENTATION DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE 29

3. ARTICLE SCIENTIFIQUE 30

4. CONCLUSION 52

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 56

1. PRÉSENTATION DU SUJET

1.1 INTRODUCTION

En 1866, le terme de « sclérose en plaques » est utilisé pour la première fois par *Vulpian*, qui étudiait les maladies neurologiques avec son ami *Charcot.* Les publications sont visibles à partir de 1868 après que ces deux personnalités se soient consacrées à l'étude de la physiologie et de la pathologie du système nerveux.
Avant ces descriptions physiopathologiques, cette maladie du système nerveux central se dénommait en de multiples déclinaisons dans le courant du XIX^{ème} siècle : ainsi, les termes descriptifs de « sclérose en taches » ou en « îles » rendaient déjà compte d'un processus de dissémination spatial. Le mode évolutif par poussées était explicité dans les raisonnements médicaux rapportant l'implication d'un phénomène de dissémination temporelle.

Dans la médecine contemporaine, les critères internationaux initiés par *Poser* [(1)] en 1983 reprenaient ces descriptions cliniques indispensables au diagnostic de sclérose en plaques en consolidant les notions de dissémination spatiale et temporelle.
En 2001, avec la généralisation de l'utilisation de l'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM), *Mc Donald* [(2)] élargi les possibilités de diagnostic en incluant les notions de dissémination radiologique (spatiale et temporelle).

La sclérose en plaques (SEP) est ainsi décrite par nos aïeux par son caractère inflammatoire et démyélinisant du système nerveux central.

L'étiologie reste non élucidée mais les hypothèses (non exhaustives) d'une atteinte multifactorielle de susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux sont priorisées devant une inégalité de répartition géographique et ethnique [3, 4].

1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence française de SEP est estimée à 90 pour 100 000 habitants. On compte environ 120 000 personnes atteintes en France, et plus de 2 millions d'individus dans le monde.

Un gradient Nord-Sud est confirmé au niveau mondial, avec une répartition géographique septentrionale de la maladie. Ce gradient est également observé en France, où le Nord Est dénombre une incidence de cas plus élevée que le Sud Ouest *(Figure 1)*.

Entre 9 et 10,6 nouveaux cas pour 100 000 français sont observés chaque année dans le Nord Est contre 6,4-6,9 pour 100 000/an dans le Sud du pays.

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (70% - 30%), et la maladie débute dans 70% des cas chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans [5].

Taux d'incidence standardisé

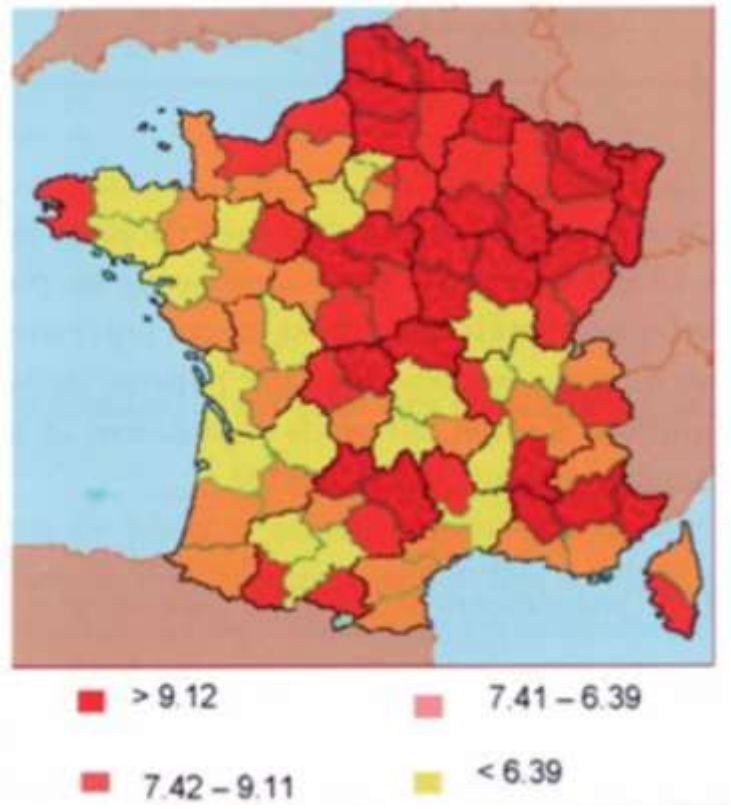


Figure 1. Rumbach L. Epidémiologie de la SEP en France, communication orale JNLF. 2006

1.3 FORMES CLINIQUES ET CONCEPT DE SEP « BÉNIGNE »

1.3.1 Différents modes évolutifs

Différents modes d'entrées dans la maladie sont décrits :

- dans 85% des cas, la SEP débute sur un mode évolutif récurent rémittent (RR). Après une poussée initiale (symptomatique), les périodes sans activité clinique et sans plainte fonctionnelle sont interrompues par des poussées successives à intervalle variable dans le temps ;
- dans 15% des cas, la SEP débute sur un mode primaire progressif (PP). Un symptôme neurologique évolue et s'aggrave dans le temps, de manière chronique et linéaire sur plus d'une année.

Certaines formes RR évoluent à leur tour en forme progressive : on parlera de forme secondairement progressive (SP). On considère que 50% des patients en forme RR initialement auront converti en forme SP à 15 ans de maladie.

Il a été démontré que le délai d'apparition de la phase progressive est plus court, lorsque le début de la maladie survient à un âge plus avancé *(Figure 2)*. Ainsi, les patients plus âgés semblent moins enclins à présenter une forme « bénigne » de SEP.

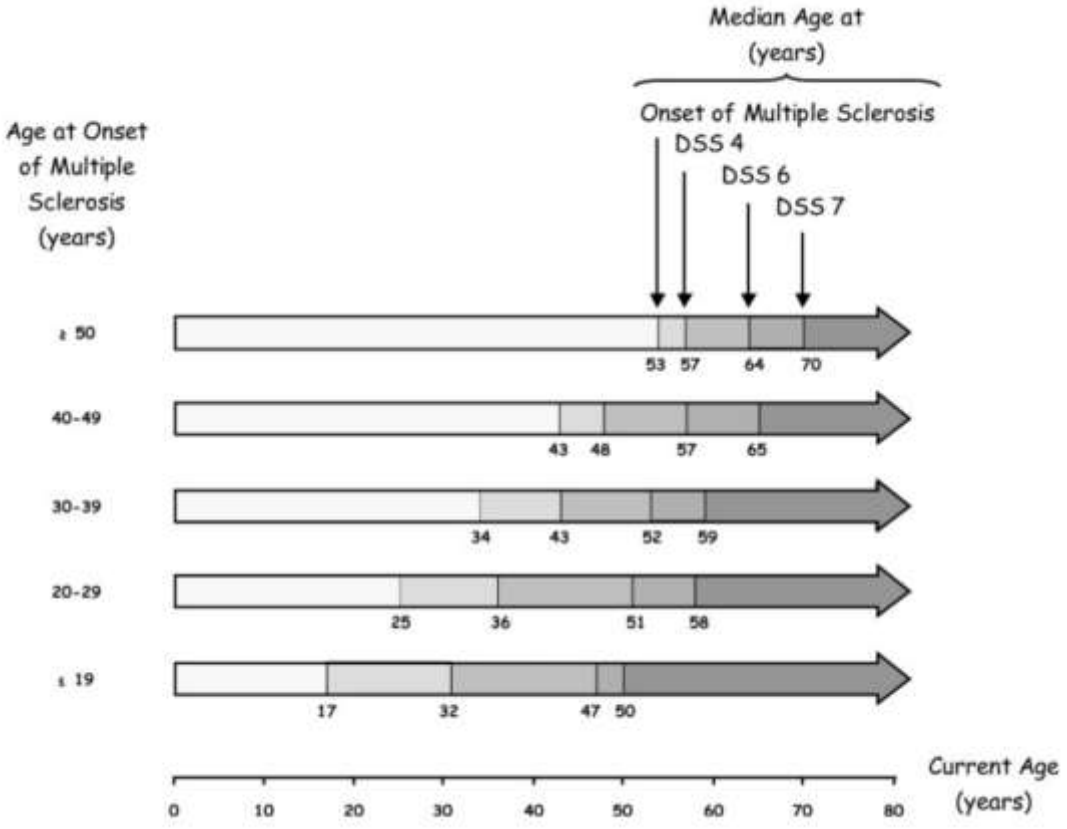


Figure 2. Confavreux *et al.* Age at disability milestones in multiple sclerosis. Brain. 2006

1.3.2 Activité de la maladie

Il existe d'autres paramètres cliniques et radiologiques à prendre en compte pour le statut de la maladie. La notion d'activité de la maladie est indispensable à intégrer dans l'histoire naturelle du patient.
Nous distinguons ainsi les SEP de forme RR actives et peu actives. L'activité est mesurée objectivement par le nombre de poussée sur une année (taux annualisé de poussées) mais également sur le plan radiologique par l'IRM cérébrale avec injection de *gadolinium*. Cette activité inflammatoire du système nerveux central est objectivée par au moins une prise de contraste à l'injection ou une augmentation de la charge lésionnelle démyélinisante globale en comparaison avec une IRM précédente.
Ceci guidera le clinicien dans la démarche thérapeutique en proposant un traitement adapté à l'activité inflammatoire. Le traitement le plus approprié sera ainsi proposé en terme de bénéfice/risque en adaptant les stratégies thérapeutiques en fonction des effets indésirables et de l'agressivité du traitement.

Ce raisonnement est identique pour les formes PP ou SP, où l'on distingue les formes stables ou en progression et actives ou non actives. La démarche nécessite une approche clinique au premier plan avec la cotation du handicap de manière objective (score EDSS, Expanded Disability Status Scale [6]) afin de démasquer rapidement une évolution péjorative.

1.3.3 Formes « bénignes » de SEP

Les formes « bénignes » de SEP ne sont pas définies de manière consensuelle par la communauté scientifique médicale [7]. Elles sont empiriquement classées dans les formes de SEP RR peu ou non actives au moins cliniquement.
Plusieurs travaux sur ces formes peu actives ont été réalisés, maniant plusieurs définitions parfois au sein du même travail expérimental.

Ainsi, nous évoquerons une forme « bénigne » de SEP dans notre étude lorsqu'un individu atteint développera un handicap faible et stable, à au moins 10 ans de maladie, avec un score EDSS inférieur ou égal à 2.0.
Ceci correspond à un handicap minime dans un des systèmes fonctionnels (SF) (2.0 = 1 SF score 2, les autres SF étant à 0 ou 1), ou à un handicap modéré dans un SF (3.0 = 1 SF score 3, les autres SF étant à 0 ou 1) ; ou à une atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3.0 = 3 ou 4 SF score 2 ; les autres SF étant à 0 ou 1). Les SF sont représentés par 8 paramètres fonctionnels : 4 majeurs (fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral) et 4 mineurs (fonction visuelle, fonction sphinctérienne, fonction cognitive et autres fonctions). Chaque SF est chiffré de manière croissante en fonction de la sévérité de l'atteinte entre 0 et 6 ou 7 (0 étant normal).

Cette définition inéluctablement rétrospective peut être remise en question, notamment si peu de patients conservent leur *statu quo* à très long terme. Individualiser les formes « bénignes » de SEP n'aurait de sens que si une population significative de patient conserve une autonomie après plusieurs décennies, et si des facteurs prédisposants sont identifiables en début de maladie.

Les syndromes cliniquement isolés (CIS) ne sont pas à inclure dans cette définition étant donné que le diagnostic de SEP n'est pas établi au moment de la constatation des symptômes. En revanche, les CIS se trouveront parmi les futures SEP « bénignes » étant donné que 40 à 70% d'entre eux évoluent vers une authentique SEP à 15 ans [8], en suggérant que ce mode d'entrée dans la maladie peut être classiquement visualisé dans les formes bénignes (IRM initiale ne remplissant pas les critères dans les CIS donc faible activité de la maladie ?).
En revanche, les syndromes radiologiquement isolés n'ont par définition aucun symptôme clinique : la maladie serait découverte plus précocement, impliquant statistiquement une durée d'évolution plus longue, chez ces patients rentrant dans la définition de SEP « bénigne ».

L'objectif de ce travail de thèse est de mettre en évidence la prévalence réelle des patients conservant une forme « bénigne » à très long terme après 30 ans de suivi, dans une cohorte représentative de tous les patients SEP de la région Lorraine. La représentativité des patients sera salutaire devant le risque de ne sélectionner que les patients les plus graves (et donc de s'affranchir de la réelle proportion des SEP bénignes), ce qui est fréquemment observé dans les études actuelles de cohortes purement hospitalières [9].

1.4 FACTEURS PRÉDICTIFS DE SEP « BÉNIGNE »

1.4.1 Données de la littérature

L'enjeu thérapeutique est non négligeable au moment du diagnostic et au début des symptômes. En effet, un traitement peu invasif et pauvre en effets secondaires sera privilégié en cas de forme peu active de la maladie. Étant donné les définitions actuelles de SEP « bénigne » et leur caractère rétrospectif, il est nécessaire de se baser sur des données démographiques, cliniques et paracliniques au début de la maladie en ce qui concerne la stratégie thérapeutique.

Il est suggéré qu'un âge jeune au début de la maladie, le sexe féminin, une première poussée de type névrite optique rétro bulbaire (NORB), un long délais entre la première et la deuxième poussée, un handicap résiduel très faible ou nul après la première poussée ainsi que la mise en route d'un traitement précoce sont des facteurs de bon pronostic à long terme, puisque ces patients ont un handicap plus faible après plusieurs décennies [(10)]. Les facteurs prédisposants de conserver un statut bénin à 20 ans semblent plus restreints et sont représentés par un âge jeune au début de la maladie, le sexe féminin, un handicap avec un score EDSS ≤2.0 à 10 ans d'évolution [(11)] (qui rentre dans la définition de cette dernière). L'enjeu de ce travail est d'une part de caractériser les patients restant bénin à 30 ans de maladie (quantitativement et qualitativement) et de compléter les connaissances médicales sur les facteurs prédisposant de rester bénin à 30 ans de maladie.

1.4.2 L'IRM cérébrale comme marqueur pronostique

Un marqueur pronostique radiologique précoce est un outil supplémentaire d'aide à la décision thérapeutique. L'enjeu est de dépister les formes actives sur le plan inflammatoire de manière précoce, afin de proposer un traitement spécifique et adapté. Si la présence d'une prise de contraste témoigne de l'activité inflammatoire de la maladie, son absence n'en démontre pas le contraire dans une réflexion à long terme. Inversement, il est possible qu'une forme active au départ sur le plan radiologique remplisse les critères de SEP « bénigne » à long terme de manière rétrospective sous traitement de seconde ligne (EDSS ≤2.0 à 10 ans de maladie). Il existe ainsi une inégalité dans les profils de SEP « bénigne » sur les plans radiologique et thérapeutique.

D'autres marqueurs radiologiques précoces ont été proposés. La charge lésionnelle T2 en infra-tentoriel est en effet associée à un risque de progression. Il a été observé que les patients présentant une forme secondairement progressive ont plus de lésions démyélinisantes en fosse postérieure que les patients présentant une forme bénigne [12]. Par ailleurs, il semblerait qu'un faible nombre de lésions parenchymateuses, et qu'une épargne relative des structures cérébrales cliniquement bruyantes soient associés aux formes « bénignes » de SEP [13]. Les données de l'imagerie fonctionnelle indiquent qu'il existe une réorganisation corticale permettant de compenser les pertes observées sur la cognition. Cette restructuration du cortex est d'autant plus performante lorsque les lésions de la substance grise sont de petite taille et en nombre restreint (limitation de la perte du volume cortical) [13]. Les critères neuropsychologiques ne sont pas employés dans la définition de

SEP « bénigne » mais ils influencent inévitablement la qualité de vie et donc le handicap des patients.

D'autres marqueurs radiologiques ont été étudiés, sans résultats significatifs. On citera l'étude du ratio de transfert d'aimantation montrant des valeurs similaires entre les patients présentant une SEP « bénigne » et une SEP SP [14]. De même, il n'y a pas de différence significative dans l'étude par voxel de la fraction d'anisotropie, chez les patients SEP « bénigne » et SEP SP [15].

1.4.3 Marqueur biologique de l'activité inflammatoire ou de la progression de la maladie

À ce jour, il n'y a pas de marqueur biologique utilisé en pratique clinique permettant de définir de manière prospective l'évolutivité de la maladie, notamment au début des symptômes.

Certaines données évoquent une modulation différente de l'inflammation dans les SEP RR et progressive. Le rôle des *Toll-like receptor 3 (TLR3)* a été étudié, et il a été émis que *TLR3* possèderait un rôle dans l'activation cellulaire inflammatoire au sein du système nerveux central. *TLR3* entraînerait une majoration de la production de cytokines inflammatoires dans les formes progressives tandis qu'une inhibition est observée dans les formes RR et « bénignes » [16].

De même, d'autres travaux ont montré que la suppression de la voie *RNA-polymerase* est associée à la présence d'une SEP de forme « bénigne » [17].

D'autres données biologiques ont été étudiées, mais n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative dans leur implication entre les SEP « bénignes » et « non bénignes » *(N-Acetylaspartate [18])*.

1.4.4 L'atrophie corticale est associée à la forme de la maladie

Il a été démontré que la variation du volume cérébral cortical est associée à l'évolution naturelle des patients présentant une SEP. Un faible degré d'atrophie corticale est présent chez les patients présentant une SEP « bénigne » (pour un EDSS ≤3.0 et une durée de la maladie ≥15ans), en comparaison avec les patients présentant une forme « non bénigne » [19, 20]. Le volume cortical est corrélé au nombre et à l'étendue des lésions du cortex, moins élevés chez les SEP « bénignes » que chez les autres SEP RR. De même, après un an du début de la maladie, on observe moins de lésions intra corticales chez les SEP « bénignes ». Au début de la maladie, le volume cortical des lobes frontaux et temporaux est plus élevé chez les patients présentant une SEP « bénigne » que chez les patients présentant une SEP RR « non bénigne ». Après 6 ans de maladie, les structures corticales discriminantes montrant une différence significative entre ces deux formes de SEP (en faveur des SEP « bénignes ») sont : le lobe temporal médian, le gyrus long de l'insula et les gyri frontaux supérieur et inférieur.

La présence de lésions de la substance grise est un facteur important à prendre en compte étant donné qu'elles participent à la survenue d'une atrophie corticale. Certains patients ont même des lésions intra corticales avant de remplir les critères diagnostiques de SEP [21].

1.5 EFFET « DISEASE-MODIFYING » DU TRAITEMENT DE FOND

Le traitement de fond permet de limiter la survenue d'une nouvelle poussée mais permet il d'améliorer la qualité de vie et de réduire le handicap de la maladie à long terme ? L'objectif est ainsi de maintenir les patients dans un statut bénin le plus longtemps possible via les thérapeutiques médicamenteuses mises à notre disposition.

L'instauration précoce d'un traitement permet de réduire le taux annualisé de poussées et de réduire le handicap au long court. Les résultats de plusieurs études vont en ce sens [22, 23]. La présence d'une pathologie active guidera néanmoins la décision thérapeutique. Les critères retenus sont cliniques (deux poussées invalidantes dans la dernière année) et radiologiques (apparition d'au moins une prise de contraste ou majoration de la charge lésionnelle en T2). La probabilité de survenue d'une nouvelle poussée est ainsi diminuée dans ces formes actives, avec un traitement de deuxième ligne en comparaison avec le placebo [24]. Un effet « disease-modifying » est ainsi observé à court terme et semble se dessiner à très long terme. Une récente étude a montré sur un suivi longitudinal de 4 ans (chez des patients SEP évoluant depuis plus de 10 ans) que les patients traités depuis le début de l'étude maintenaient un statut bénin plus longtemps que les patients non traités [11].

Les limites de l'étude de l'influence des traitements à long terme sur la forme de la maladie sont la non disponibilité de la plupart des traitements il y a 20 ou 30 ans (en phase initiale de la maladie, phase durant laquelle on distingue le plus de formes « bénignes »), et la difficulté statistique de l'interprétation qualitative des données (un traitement peut être arrêté

très précocement en cas d'intolérance médicamenteuse ou en cas d'inefficacité mais le patient sera tout de même considéré comme traité).

1.6 LES LIMITES DU CONCEPT DE SEP « BÉNIGNE »

1.6.1 Terminologie

Les définitions multiples de SEP « bénigne » visibles dans les études de la dernière décennie reflètent l'ambiguïté du concept de bénignité lorsqu'on évoque une pathologie neuroinflammatoire avec composante dégénérative du système nerveux central.

La définition de la bénignité dans les dictionnaires de la langue française est univoque : elle qualifie *« une maladie qui évolue de façon simple et sans conséquence grave vers la guérison »*. Ainsi, la SEP « bénigne » existe-t-elle réellement ? Le caractère neurologique de l'affection est à lui seul un frein à cette définition, le caractère incurable en serait une justification.

L'existence de cette forme clinique et sa dénomination soulèvent des interrogations. Il s'agirait en réalité d'une forme non progressive et peu active, caractérisée par des mécanismes inflammatoires et atrophiques présentant une variabilité inter- et intra individuelle.

1.6.2 Histoire naturelle de la maladie

Les études épidémiologiques descriptives nous renseignent sur les limites du concept de bénignité dans la SEP. L'existence de formes progressives qu'elles soient primaires (15%) ou secondaires (50% à 15 ans) limite considérablement la proportion des formes « bénignes ».

Les formes conservant un statut bénin ne représentent visiblement qu'une minorité de patients à long terme dans les études récentes [25], et leur proportion semble décroître après plusieurs décennies, confirmant qu'un risque de conversion en forme progressive existe, même chez des patients étiquetés initialement « bénins ». Le concept est donc remis en question devant la possibilité d'un état transitoire de bénignité, dont le délai semble difficilement évaluable prospectivement au début et au cours de la maladie. L'existence des formes « bénignes » serait ainsi à envisager uniquement si les patients conservent ce statut de manière définitive. L'une des problématiques de ce travail est de caractériser le nombre de patients conservant un statut bénin à 30 ans de maladie, afin d'apporter des éléments de réponse à cette conception controversée.

1.6.3 Des symptômes cliniques limitant le concept de bénignité

1.6.3.1 Les troubles cognitifs

Les définitions actuellement utilisées pour ces formes non progressives et peu actives reposent sur des critères cliniques (EDSS ≤2.0 ou ≤3.0) et temporels (au moins 10 ou 15 années de maladie). Le handicap estimé de ces formes « bénignes » est ainsi le reflet de l'examen clinique neurologique avec ses subtilités sémiologiques, et l'interprétation de ce qu'est un handicap modéré dans au moins un paramètre fonctionnel par l'examinateur.

Les fonctions cognitives sont insuffisamment prises en compte dans l'évaluation de ce score, malgré leur participation non négligeable à l'altération de la qualité de vie, et donc au handicap [26].

1.6.3.2 L’asthénie

76% des patients présentant une sclérose en plaques ont une plainte asthénique [27]. La fatigue exacerbe volontiers les symptômes neurologiques et les troubles fonctionnels présents chez les malades, participant aux limites de l’autonomie. Ce symptôme n’est en aucun cas pris en compte dans l’évaluation standardisée du handicap chez les patients SEP, malgré son retentissement.

1.6.3.3 Les symptômes douloureux : douleurs nociceptives et manifestations paroxystiques douloureuses

Cette symptomatologie est également amputée dans l’évaluation et les critères diagnostiques des SEP « bénignes ». Il est évident qu’une douleur nociceptive ou neuropathique chronique altère significativement la qualité de vie des patients, rendant le caractère « bénin » de la maladie superflu dans ce contexte. Les manifestations paroxystiques douloureuses souvent sévères et invalidantes, sont de surcroît rarement recherchées à l’interrogatoire. On estime entre 29 et 80% le nombre de patients SEP présentant une symptomatologie douloureuse chronique ou aigue en lien avec leur maladie [28].

2. PRÉSENTATION DE L'ARTICLE SCIENTIFIQUE

Nous avons décrit la prévalence de patients conservant un statut bénin après 30 ans de maladie chez les patients « bénins » à 10 ans (avec un EDSS ≤2.0). La population étudiée est issue du registre lorrain de sclérose en plaques (ReLSEP).

La description de l'évolution du handicap sur 30 ans dans 6 sous-groupes de patients individualisés par la durée de leur « phase bénigne » et l'identification et l'analyse de facteurs pronostiques de conserver un statut bénin à 30 ans ont été réalisées, ces derniers pouvant permettre de mieux cibler les patients sur le plan thérapeutique dès le diagnostic de la maladie.

3. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Thirty years outcomes of 2137 patients with benign multiple sclerosis: a population-based observational study

Authors:

Guillaume Pisché[1], MD; Jonathan Epstein[2, 3], MD, PhD; Marc Soudant[2], MSC; Camille Dahan[1], MD; Maud Michaud[1], MD; Sophie Pittion-Vouyovitch[1], MD; Francis Guillemin[2, 3], MD, PhD; Marc Debouverie[1, 2, 3], MD, PhD; Guillaume Mathey[1, 2], MD

Affiliations:

[1] Department of Neurology, Nancy University Hospital, F-54000 Nancy, France

[2] INSERM CIC Clinical Epidemiology, Nancy University Hospital, F-54000 Nancy, France

[3] Lorraine University, EA 4360 APEMAC, F-54000 Nancy, France

Keywords:

Multiple sclerosis, benign, EDSS score, prognostic factors.

Corresponding author:

Guillaume Pisché

Department of Neurology, Nancy University Hospital, F-54000 Nancy, France

E-mail: guillaumepische@gmail.com

Phone: +33 3 83 85 16 88

Fax: +33 3 83 85 97 00

ABSTRACT

Background: Long-lasting benign forms of multiple sclerosis (MS) are debated.

Objectives: To describe the proportion of patients with an expanded disability status scale (EDSS) score ≤2.0 at ten years (benign MS) without worsening 30 years after MS onset.

Methods: 3231 relapsing MS patients with disease durations of at least 10 years were collected through the ReLSEP (*registre lorrain des scléroses en plaques*), a regional exhaustive French registry. Among them, benign patients were described during the following 20 years. Prognostic factors for remaining benign at year 30 were assessed.

Results: 2137 patients had an EDSS score ≤2.0 at year 10 (66.1%). Among 532 uncensored patients, 152 (28.6%) remained benign at 30 years. Between years 10 and 30, the slope of worsening of EDSS of patients loosing their benign status depends on the duration of the previous benign phase. A young age at onset (p <0.05), a good recovery after the first relapse (p <0.05), and few relapses during the first years (p <0.05) are associated with remaining benign at 30 years.

Conclusion: At least a quarter of benign patients at year 10 don't worsen thereafter. The longer the benign phase, the milder the worsening phase will be.

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease characterized by a variety of potential evolutions.[1] Several authors had individualized patients with minimal disability at 10 years, i.e. with an expanded disability status scale[2] (EDSS) score ≤2.0 10 years after the onset of the disease. This pattern has been called "benign multiple sclerosis" (BMS) and seems to be limited to relapsing at onset MS[3] (RMS). Whether BMS could be a peculiar phenotype with a permanent condition of low disability remains controversial,[4] since up to half of the patients reached higher EDSS scores after 20-year disease.[5] MS patients are unequal with regard to their long-term disability, especially when the disease begins early.[6] It has been shown that patients whose disease onset occurs at a younger age take longer to achieve high disability scores (6 and 7 on the EDSS) than those who start the disease later in life.[7] Since even benign patients can evolve towards higher levels of EDSS, clinician should try to have a long-term

follow-up of these patients. Moreover, it is unknown if “no longer benign” patients benefit from their good early outcomes and have a milder evolution than “never benign” patients thereafter.

To perform a long-term evaluation of BMS among RMS patients collected from our regional exhaustive population based registry ReLSEP (*registre lorrain des scléroses en plaques*), we described the prevalence of cases that were still benign 30 years after onset in patients with EDSS ≤2.0 at year 10. Secondary objectives were the description of EDSS evolution during the period between 10 and 30 years in those losing their benign status (“no longer benign”), and to identify predictive factors of remaining benign 30 years after onset.

METHODS

Data collection

Patients were identified through the ReLSEP.[8, 9] This database contains a comprehensive list of all cases of MS in the Lorraine region of France. All patients are included prospectively, whether they are being followed as in-patients at the *Centre Hospitalier Régional Universitaire* (CHRU) in Nancy, or in a regional or community hospital, or in a non-hospital setting. This data-collection uses data from multiple sources: neurologists, rehabilitation centers, the Health Insurance systems and the Technical Agency of Information on Hospitalization (ATIH: *agence technique de l'information sur l'hospitalisation*). The data were checked for consistency with other sources and then entered in the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS)[10] system. Data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL n° 8493536 and 8493536 bis), and confidentiality and safety of data were ensured in accordance with their recommendations.

All patients gave their informed consent for their data to be stored in the database and to be used for research purposes.

Inclusion criteria

We included all RMS patients with disease duration of at least 10 years at the date of extraction: January 1st, 2017 (disease started before January 1st, 2007). RMS cases were defined according to the criteria prevailing at the time of diagnosis (Poser[11] or McDonald 2001,[12] revised in 2005[13]). Only patients with diagnostic criteria for BMS were analyzed. BMS was defined as follows: irreversible EDSS score ≤2.0 after 10 years from onset using the EDMUS impairment scale adapted from the disability status scale (EIS-DSS), an estimation of the irreversible EDSS score (with whole values from 0 to 10). For simplification reasons, the term "EDSS" is used in this paper to describe the EIS-DSS evolution.[10] Patients might have been treated during their follow-up, either during the first 10 years or after. Immunomodulatory drugs (interferons beta or glatiramer acetate), immunosuppressant drugs (azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, mitoxantrone), natalizumab or fingolimod might have been used. Therefore, data of disease modifying treatments were collected.

Description of evolution of BMS between years 10 and 30

We studied the evolution of EDSS by dividing the evolution between year 10 and 30 into five years intervals, defining five time points *n*: year 10, year 15, year 20, year 25, year 30.

We used mean EDSS scores to classify patients "still benign", i.e. with an EDSS score still ≤2.0 at each time point *n*, and those "no longer benign" whose EDSS became >2.0 between *n*-5y and *n*. At each time point, we used the EDSS at the latest assessment available before the

time point. If no assessment was available in the three years preceding a given time point, it was considered missing for the time point.

Censored patients were classified into these whose hindsight was insufficiently long to reach a time point, and the proportion of those lost to follow-up before this time point. These two different groups were described for patients considered as "still benign" and those "no longer benign" at the preceding time point (*n*-5y).

Predictive prognostic factors for BMS

Among BMS patients with known outcomes at year 30, we searched factors associated with the dependent variable "EDSS score still ≤2.0 at year 30". We included early clinical and demographic covariates supposed to influence later evolution of EDSS: gender, age at onset of the disease, EDSS score 6 months after the first relapse, the time lapse between the first and second relapses, the number of relapses in the first five years following the first symptoms, and if they converted to the secondary progressive phase during the first 10 years.

Statistical analysis

Continuous variables were described by means and SD. Bivariate comparisons at baseline (10 years after disease onset) in patients with known outcomes at year 30 were performed with the Mann-Whitney test. Categorical variables were summarized by frequencies. Bivariate comparisons at baseline used the chi-square test if the expected frequencies permitted it, otherwise the Fisher's exact test was used. Tests were considered significant if p <0.05. Multivariate analysis used a logistic regression and Odds ratio (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Assumption of linearity to the logit for each covariate was checked.

The data analysis for this work was made with R software (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.

Sensitivity analysis

To evaluate the robustness of our data, description at baseline and logistic regression at year 30 were performed once again with BMS defined as "EDSS ≤3.0 at year 10".

RESULTS

Description of the overall population

3776 patients had disease duration of 10 years or more, 3231 with RMS (689 patients with at least 30 years of follow-up). 73.4% were women and 26.6% were men. The mean age at disease onset was 30.4±9.4 years. 1591 (49.2%) still had a relapsing course according to the latest assessment, and 1640 (50.8%) had a secondary progressive form. The mean duration of the disease was 21.8±9.2 years.

In the overall population of RMS patients, 2137 (66.1%) had a benign form. Early clinical and demographic characteristics of this population are shown in table 1.

Description of BMS patients between years 10 and 30

Of the 2137 BMS patients, there were 532 patients uncensored at year 30. Between years 10 and 30, mean EDSS of uncensored patients at each time point *n* are shown in table 2. Among these uncensored at year 30, 152 (28.6%) had an EDSS score still ≤2.0 (still benign). At year

15, 1346 (77.0% of uncensored patients at this stage) were still benign, 707 (56.6%) at year 20, 324 (39.0%) at year 25.

Censored patients at year 30 were divided into 84 lost to follow-up (discontinuation of their medical visits) and 1521 with hindsight <30 years from disease onset. Figure 1 displays the flow-chart of patients, with the proportions of patients lost to follow-up and these with insufficient hindsight at each time point *n* between years 10 and 30, among "still benign" or "no longer benign" groups.

Figure 2 displays the evolution of the mean EDSS scores in six groups of RMS with a follow-up of at least 30 years. Four groups were made of patients "still benign" at each time point *n* from year 10, and whose disability breaks through at *n*+5y. The fifth group included patients "still benign" at the end of the study. As an illustration, the sixth group was made of patients considered as "never benign", i.e. with EDSS at year 10 from onset >2.0.

Prognostic factors of being "still benign" 30 years after onset in patients with BMS

Bivariate comparisons showed that a younger age at onset, a full recovery after the first relapse, a low number of relapses during the first five years of the disease are associated with being "still benign" at year 30. In the bivariate analysis, certain treatments were associated with being still or no longer benign at 30 years. They weren't included as covariates in the multivariate models (table 3).

After multivariate regression, gender were not associated with the occurrence of an EDSS ≤2.0 at year 30, whereas age at onset, EDSS after the first relapse, number of relapses during the first five years were (table 4). As there were no patients with secondary progression that were still benign at 30 years of follow-up, the variable could not be used in the multivariate model.

Sensitivity analysis

Considering an EDSS ≤3.0 at 10 years from onset led to similar results. 2533 patients had an EDSS score ≤3.0 at 10 years (78.4% of RMS patients). Among them, 1734 (83.9% of uncensored patients) were “still benign” at year 15 according to the new definition, 946 (65.2%) at year 20, 469 (48.2%) at year 25 and 237 patients (38.7%) had an EDSS ≤3.0 at year 30. The logistic regression among patients with RMS and EDSS ≤3.0 at 10 years, and with a follow-up of at least 30 years founded the same association between the EDSS at year 30 and covariates of interest as with the choice of 2.0, except for secondary progression at year 10 which was also significant (data not shown).

DISCUSSION

In our population-based RMS cohort, 66.1% of patients fulfilled the definition of BMS (EDSS ≤2.0 10 years after disease onset). 28.6% of BMS followed at least 30 years remained with this status at year 30. Predictive factors of this favorable outcome were young age at onset, few relapses during the early years and a good recovery after the first relapse. Moreover, we illustrated the fact that the longer BMS patients remained EDSS ≤2.0, the less severe further evolution seems to be. So, even if being benign at year 10 doesn't prevent disability on the long run, this early good condition could confer nevertheless a long-lasting advantage.

The proportion of BMS is high in our RMS population, as compared with Leray *et al.*[14] (57.7% with the same definition). These values were highly variable in other published cohorts, ranging from 6 to 64%[15] (64% with a more permissive definition of BMS: EDSS <4.0 15 years after disease onset). This may be in part due to our population-based cohort, avoiding recruitment bias. Some of these older cohorts are from tertiary MS centers, where benign patients may be less common. In our registry, data were collected from patients referring to MS centers, hospital neurologists or private physicians, which confers exhaustivity to our cohort.[16] When considering the overall 689 RMS patients with 30 years of follow-up (a part of the whole cohort with 10-year follow-up), 532 of them were benign at year 10 (77.2%). This discrepancy between these proportions is mainly due to the attrition bias when the Lorrain registry was initiated in the 90's with a retrospective collection of prevalent cases. At that time, the most impaired patients were either dead or unfollowed by neurologists, leading to an overestimation of benign cases.

At year 30, 28.6% of the 532 uncensored BMS patients were “still benign” meaning that a wide majority of BMS patients worsened after 10 years. With the definition of “EDSS ≤3.0 at year 10”, this proportion rose to 38.7%. Actually, the subgroup of 532 uncensored patients at year 30 have a disease onset during the 80’s, and they were less likely than more recent patients to receive natalizumab or fingolimod (7.8% and 8.4% of patients in the whole BMS cohort were treated at least once with natalizumab and fingolimod respectively, compared with 1.5% and 2.1% of the 532 patients with 30-year follow-up). These drugs have been proved to decrease disease activity during the first decades,[17, 18] and their recent use might increase the proportion of patients definitively benign in the future. Some elder patients have been treated with other immunosuppressant drugs, but their efficiency remains to be demonstrated. Moreover, the use of immunosuppressant drugs seems to be a marker of disease evolution rather than a mean to prevent it: 24.3% of “definitely benign” patients received these drugs *vs* 60.8% of those “no longer benign” at year 30.

We described patients’ loss of follow-up in groups of “still benign” and “no longer benign” at each time point between years 10 and 30 to evaluate whether our final analysis was biased by censored patients. This led to two findings: hardly any patients were really lost to follow-up, and the attrition bias seems to be quite balanced between these “remaining benign” at year 30 and those with worsening condition in between. The 11.7% lost to follow-up in “no longer benign” patients during the final lapse (25-30 years) compared with 4.3% in the “still benign” group could signify a lack of recruitment of the elder impaired patients as stated above. But effectives are very small at this stage and comparisons should be made with caution. One valuable way to take censored patients into consideration is time-to-event analysis, but this uses time-varying variables, expressed like the median time to event or hazards, invalid to provide proportions of “still benign” patients at a given time (e.g.: 30 years after onset).

We completed descriptions with a graph of the six subgroups of patients according to their duration in benign status, from “never” to “30-year long”. This was conduced with the 689 uncensored patients at year 30. We observed that the curves of “never benign” and those becoming “no longer benign” between years 10 and 15 are converging. This might be the consequence of the aforementioned recruitment bias in the “never benign” subgroup. The other curves of mean EDSS never cross, indicating that in benign patients, the initial favorable period is carried over to the subsequent worsening phase. The longer this period lasts, the milder the worsening phase will be. Leray *et al* have found similar results, even if presented in a different fashion.[14] Once the disability status scale score of 3 has been reached, disability worsening of patients is nearly constant, irrespective of the duration from MS onset to score 3 (concept of the “two-stage disability progression”). Eventually, this is a matter of half-full or half-empty glass: patients might worsen in the future, but in a limited proportion in comparison with “never benign” patients.

All in all, the treatment strategy of BMS patients remains a matter of debate. Disease modifying treatments have been shown to decrease the hazard of a more severe disability,[19-22] and their use might be considered in BMS patients having predictors of worsening. Few published studies have identified prognosis factors of remaining benign on the long run. It has been reported that a young age at onset, female gender, low annualized relapse rate in the first five years, and the presence of sensory or optic nerve relapses is associated with having a benign MS after 20 years of evolution.[23, 24] In our work these clinical and demographic factors are still associated with an EDSS $\leq$2.0 30 years after disease onset (excepted gender, not significant and type of symptoms, not studied). Moreover, we confirm that a better recovery after the first relapse is also associated with good outcome at year 30. We didn’t include disease modifying treatments in the multivariate analysis, because of the aforementioned

reasons. One study showed the efficacy of disease modifying drugs in maintaining patients in benign form, but the follow-up was limited to 4 years.[25]

The use of the EDSS score in the evaluation of patients' disability is debatable since patients considered as benign may exhibit disabling non-motor symptoms, including pain, fatigue and depression,[26, 27, 28] but also cognitive disorders which are however less frequent in patients with BMS.[29] Finally, some interesting covariates have not been assessed, like the lesion load, contrast enhancement and cerebral and medullary atrophy on MRI.[30] Ethnic origin is also an important factor to be considered in disease activity and progression.[31]

CONCLUSION

BMS patients represent a large proportion of RMS patients, up to two third of them, but this status appears to be hard to maintain over years. Nevertheless, even if temporary, the time lapse with EDSS ≤2.0 provides an advantage on the long run, with a milder EDSS evolution in patients having benefited from a long benign phase.

Study of new prospective radiological, biological and genetic data could help assess the probability of non-worsening in patients with MS. The resulting therapeutic challenge is to offer patient's personalized preventive treatment to limit the risk of long-term progression.

Conflict of interest

We have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 révisions. Neurology 2014;83:278-286.
2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-1452.
3. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. Ann Neurol 2004;56:303-306.
4. Correale J, Ysrraelit MC, Fiol MP. Benign multiple sclerosis: does it exist? Curr Neurol Neurosci Rep 2012;12:601-609.
5. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. Neurology 2007;68:496-500.
6. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. Brain 1991;114:1045-1056.
7. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. Brain 2006;129:595-605.
8. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. Eur J Neurol 2008;15:916-921.
9. El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F, LORSEP Group. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl 2012;18:1244-1250.
10. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:671-676.

11. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-231.
12. McDonald WI, Compston DAS, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for MS: Guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. Ann Neurol 2001;50:121-127.
13. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;58:840-846.
14. Leray E, Coustans M, Le Page E, Yaouanq J, Oger J, Edan G. 'Clinically definite benign multiple sclerosis', an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30-year observational study. Mult Scler 2013;19:458-465.
15. Ramsaransing GS, De Keyser J. Benign course in multiple sclerosis: a review. Acta Neurol Scand 2006;113:359-369.
16. Debouverie M, Laforest L, Van Ganse E, Guillemin F, LORSEP Group. Earlier disability of the patients followed in Multiple Sclerosis centers compared to outpatients. Mult Scler 2009;15:251-257.
17. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354:899-910.
18. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:387-401.
19. Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. Neurology 2011;76:26-34.
20. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:898-904.

21. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006 Oct;67(7):1242-1249
22. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology 2002;58:169-178.
23. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:148-152.
24. Glad SB, Nyland HI, Aarseth JH. Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. Mult Scler 2009;15:942-950.
25. Zivadinov R, Cookfair DL, Krupp L, et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). BMC Neurol 2016;16:102.
26. Glad S, Nyland H, Myhr KM. Benign multiple sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl 2006;55-57.
27. Solaro C, Brichetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. Neurology 2004;14:919-921.
28. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. Mult Scler 2012;18:210-218.
29. Sayao AL, Bueno AM, Devonshire V, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. The psychosocial and cognitive impact of longstanding 'benign' multiple sclerosis. Mult Scler 2011;17:1375-1383.

30. Kappos L, Moeri D, Radue EW, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet 1999;353:964-969.
31. Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. Neurology 2007;68:29-32.

RELATED DOCUMENTS

Table 1. *Clinical and demographic characteristics at baseline (10 years after disease onset) in patients with benign relapsing at onset multiple sclerosis (EDSS ≤2.0 at year 10).*

	BMS ***N=2137***
Gender, n (%)	
Female	1635 (76.5)
Male	502 (23.5)
Age at disease onset, mean±SD, years	28.8±8.7
Number of relapses during the first five years, mean±SD	6.6±4.8
Patients treated with disease modifying treatment (one or more) during the first 10 years, n (%)	1675 (78.4)
Patients treated with an immunomodulatory treatment during the first 10 years, n (%)	1457 (68.2)
Patients treated with an immunosuppressant treatment during the first 10 years, n (%)	609 (28.5)
Patients treated with natalizumab during the first 10 years, n (%)	167 (7.8)
Patients treated with fingolimod during the first 10 years, n (%)	179 (8.4)

SD: standard deviation, BMS: benign multiple sclerosis.

Table 2. *EDSS scores at each time points and clinical characteristics at latest assessment in patients with benign relapsing at onset multiple sclerosis (EDSS ≤2.0 at year 10).*

	Value
EDSS at 6 months, mean±SD (number of patients with OFU)	1.1±0.3 (2137)
EDSS at 10 years, mean±SD (number of patients with OFU)	1.3±0.5 (2137)
EDSS at 15 years, mean±SD (number of patients with OFU)	1.9±1.2 (1748)
EDSS at 20 years, mean±SD (number of patients with OFU)	2.7±1.8 (1250)
EDSS at 25 years, mean±SD (number of patients with OFU)	3.5±1.2 (831)
EDSS at 30 years, mean±SD (number of patients with OFU)	4.1±2.2 (532)
Disease duration, mean±SD, years	22.9±9.9
Form of MS, n (%)	
RR	1390 (65.0)
SP	747 (35.0)
Time from MS onset to the SP form, mean±SD, years	18.6±7.2

SD: standard deviation, MS: multiple sclerosis, EDSS: expanded disability status scale, OFU: ongoing follow-up, RR: relapsing remitting, SP: secondary progressive.

Table 3. *Comparisons between early clinical and demographic factors between patients with a benign relapsing multiple sclerosis at year 10 with an EDSS ≤2.0 at year 30, and those with an EDSS >2.0 at year 30 (patients with at least 30 years of follow-up).*

	EDSS ≤2.0 ***n=152***	**EDSS >2.0** ***n=380***	***p***
Gender, n (%)			0.93
Female	118 (77.6)	298 (78.4)	
Male	34 (22.4)	82 (21.6)	
Age of disease onset, mean±SD, years	23.6±6.7	26.0±7.7	0.0014
EDSS at 6 months, mean±SD	1.0±0.2	1.1±0.3	0.02
Number of relapses during the first five years after onset, mean±SD	6.0±3.6	8.6±6.7	<0.0001
Patients treated with disease modifying treatment (one or more), n (%)	95 (62.5)	282 (74.2)	<0.01
Patients treated with an immunomodulatory treatment, n (%)	71 (46.7)	197 (51.8)	0.33
Patients treated with an immunosuppressant treatment, n (%)	37 (24.3)	231 (60.8)	<0.0001
Patients treated with natalizumab, n (%)	5 (3.3)	3 (0.8)	0.046
Patients treated with fingolimod, n (%)	3 (2.0)	8 (2.1)	1.0

EDSS: expanded disability status scale, SD: standard deviation.

Table 4. *Logistic regression among patients with benign relapsing at onset multiple sclerosis (EDSS ≤2.0 at year 10) with at least 30 years of follow-up. Dependent variable: EDSS at 30 years >2.0.*

	OR [95% CI]	***p***
Gender: male	1.07 [0.66-1.75]	0.79
Age at onset (per one more year)	1.05 [1.02-1.09]	0.0004
EDSS at 6 months (per one more unit)	3.3 [1.25-10.71]	0.0267
Number of relapses during the first five years after onset (per one more unit)	1.1 [1.05-1.16]	0.0002
Secondary progression at year 10	NA	NA

OR: odds ratio [95% confidence interval], EDSS: expanded disability status scale.

Figure 1. Distribution of patients with benign relapsing multiple sclerosis (EDSS ≤2.0 at year 10) at each five years time point until year 30. Those with EDSS still ≤2.0 are "still benign", those with EDSS >2.0 are "no longer benign". Censored patients between time points are given for these two groups, classified by "insufficient hindsight" and "lost to follow-up".

BMS: benign multiple sclerosis, EDSS: expanded disability status scale, IH: insufficient hindsight, LFU: lost to follow-up.

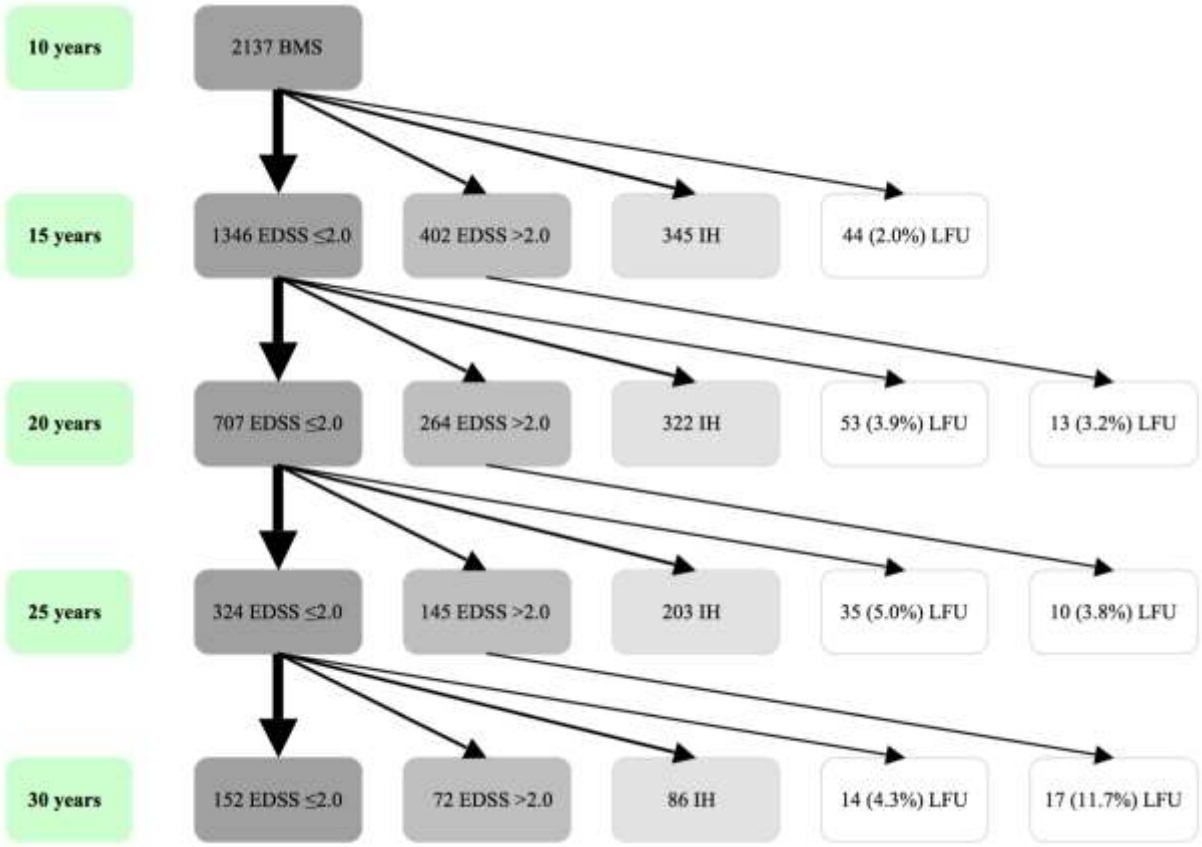
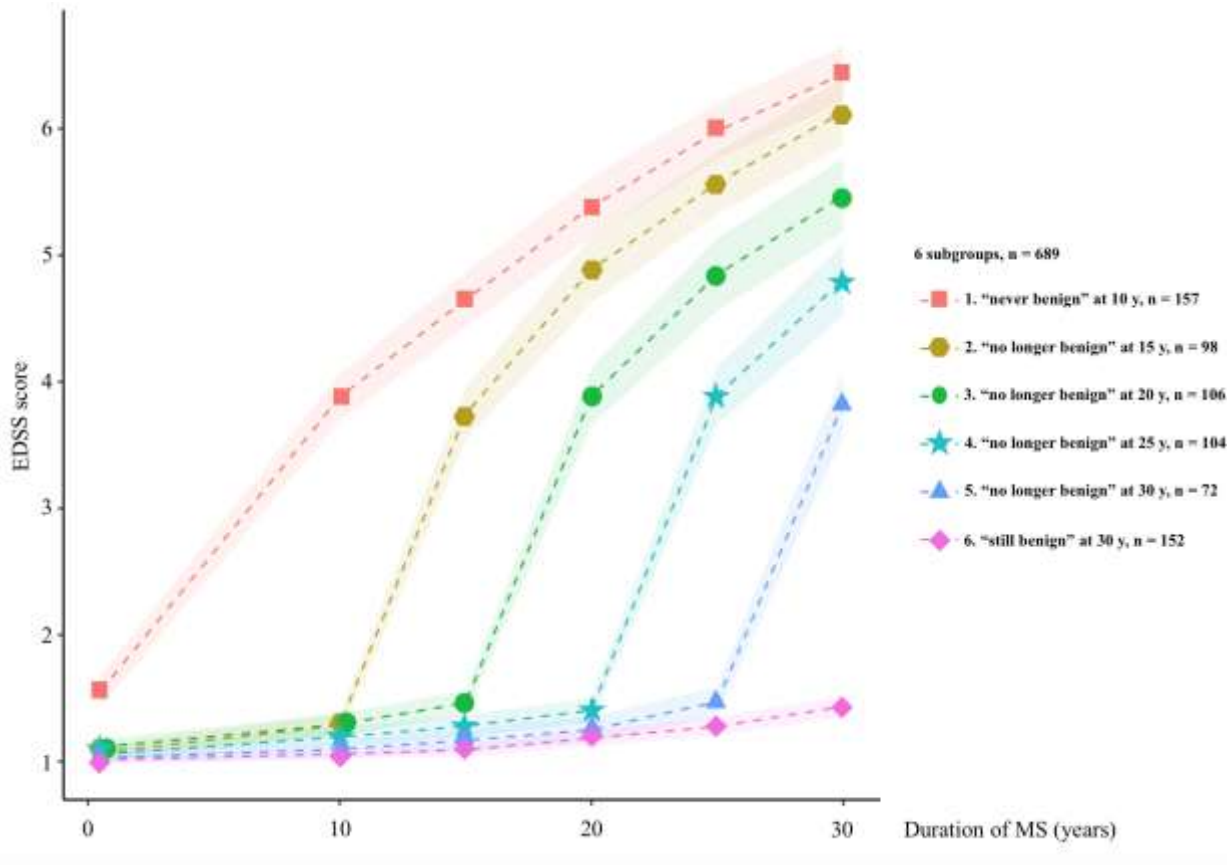


Figure 2. Evolution of disability (mean EDSS scores) over 30 years in 6 groups of relapsing multiple sclerosis patients with at least 30 years of follow-up (n = 689). Group 1: patients with EDSS >2.0 at year 10 ("never benign"). Groups 2 to 5: "benign" patients at year 10 (EDSS ≤2.0) losing their status after years 10, 15, 20 and 25 respectively. Group 6: patients with EDSS ≤2.0 at year 30 ("still benign" at the end of the study).

EDSS: expanded disability status scale, MS: multiple sclerosis, y: years.



4. CONCLUSION

28,6% des patients conservent un EDSS ≤2.0 à 30 ans de maladie, parmi les patients « bénins » à 10 ans. Ces patients « bénins » à 10 ans ne semblent pas épargnés par le risque de progression, même si une longue durée de la « phase bénigne » confère un avantage sur la vitesse de l'aggravation du handicap en phase progressive : on observe une aggravation du handicap d'autant plus lente que la durée de la « phase bénigne » est longue.

Le statut « bénin » de la maladie peu subsister durant 30 ans voir plus, notamment lorsque les patients :

- ont débuté la maladie à un âge jeune ;
- ont une bonne récupération après la première poussée ;
- un taux annualisé de poussées faible durant les cinq premières années.

La notion d'un état temporaire de faible activité inflammatoire et/ou de non progression peut s'opposer au caractère « bénin » de la maladie. Toutefois, au moins un quart des patients « bénins » à 10 ans conserve ce statut à 30 ans, et ce avec une définition restrictive de SEP « bénigne ». En utilisant une définition plus large, 38,7% des patients conservent un EDSS ≤3.0 à 30 ans de maladie, parmi ceux ayant un EDSS ≤3.0 à 10 ans dans notre cohorte du RelSEP.

De surcroît, la description du statut de la maladie des patients perdus de vue nous informe qu'entre 15 et 25 ans, les patients « bénins » sont plus perdus de vue que les « non bénins », rendant compte du potentiel biais d'attrition durant cette période de suivi. En revanche, entre 25 et 30 ans

de maladie, une plus grosse proportion des patients « non bénins » est perdue de vue, ce qui peut être expliqué par un défaut de suivi des patients les plus sévèrement atteints il y a 30 ans (patients probablement plus âgés et institutionnalisés, non suivis par les médecins spécialistes), lors de l'inclusion des premiers patients SEP dans le registre lorrain. Les effectifs des perdus de vue étant restreints, notamment entre 25 et 30 ans de suivi, ces comparaisons doivent être prises avec précaution.

Les patients atteints de SEP sont donc inégaux dans leur handicap à long terme. La cause de cette disparité interindividuelle échappe aux cliniciens, mais il semble concevable qu'une activité inflammatoire importante soit la conséquence d'une stimulation immunomodulatrice accrue. Ceci peut être rattaché à une stimulation récurrente par un antigène inconnu ou avec un profil génotypique favorisant la médiation de cette activité.

L'enjeu thérapeutique est alors de limiter l'activité inflammatoire de la maladie, de manière précoce et durable, dans la prévention de la progression du handicap. Il a ainsi été démontré qu'un traitement précoce, dès le début de la maladie, améliore significativement les scores de handicap à long terme [29, 30, 31 et 32].

Cependant, afin de limiter les effets indésirables de certaines stratégies thérapeutiques agressives, un ciblage des patients à fort risque d'activité inflammatoire ou de progression mériterait d'être proposé. Les facteurs épigénétiques susceptibles d'influencer l'activité de la maladie et les réponses au traitement sont à l'étude. Ainsi, certains polymorphismes présents dans la séquence du gène OAS1 et du gène TRAIL pourraient influencer la réponse à certains traitements ciblés ainsi que l'activité de la maladie [33, 34].

Dans notre étude, nous constatons qu'à 30 ans de maladie, le fait d'avoir été traité est associé aux formes « non bénignes » de SEP. Dans l'hypothèse où les traitements n'aggravent pas la maladie, nous remarquons que la prise d'un traitement est ainsi un marqueur de la mauvaise évolution de la maladie et non un prédicteur. Ces résultats sont en partie expliqués par l'indisponibilité de certaines thérapeutiques il y a plus de 10 ans (notamment du natalizumab et du fingolimod), alors que ces traitements permettent de bloquer l'activité inflammatoire de la maladie, et de maintenir les patients en forme « bénigne » prolongée au moins cliniquement.

Il en découle que les stratégies thérapeutiques futures devront s'inscrire dans une médecine et une prise en charge personnalisées.
Cette prise en charge nécessite la prise en compte des éléments cliniques, biologiques, génétiques et radiologiques à l'échelon individuel. Ainsi, l'IRM encéphalique tient une place de choix dans les moyens diagnostiques, thérapeutiques et de suivi.
Il a été démontré que le risque de développer une SEP après un syndrome cliniquement isolé dépend du nombre de lésions de la substance blanche observées à l'IRM [35, 36]. Le corrélat pourrait stipuler qu'un nombre faible et une localisation particulière des lésions inflammatoires dans des régions non cliniquement éloquentes, sont associés à une faible activité clinique et à la non progression de la maladie, et donc au fait de rester « bénin ». Un suivi longitudinal prospectif à long terme serait cependant nécessaire pour l'affirmer.

Avec l'ère des nouveaux traitements immunosuppresseurs et la généralisation potentielle des traitements personnalisés (en prenant compte de l'activité inflammatoire et des profils épigénétiques de

réponse thérapeutique), les proportions des patients « bénins » atteints de SEP devraient accroître, sous réserve de l'applicabilité de ces thérapeutiques à long terme et en l'absence d'effet indésirable.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983 Mar;13(3):227-231

2. McDonald WI, Compston DAS, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for MS: Guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. Ann Neurol 2001 Jul;50(1):121-127

3. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. Lancet 1985 Jun;1(8441):1313-5

4. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008 Mar;7(3):268-77

5. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. Eur J Neurol 2008 Sep;15(9):916-21

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

7. Glad SB, Aarseth JH, Nyland H et al. Benign multiple sclerosis: a need for a consensus. Acta Neurol Scand Suppl 2010;(190):44-50

8. Miller D, Barkhof F, Montalban X et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol 2005 May;4(5):281-8

9. Debouverie M, Laforest L, Van Ganse E et al. Earlier disability of the patients followed in Multiple Sclerosis centers compared to outpatients. Mult Scler 2009 Feb;15(2):251-7

10. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain 2003 Apr;126(4):770-82

11. Zivadinov R, Cookfair DL, Krupp L et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). BMC Neurol 2016 Jul;16:102

12. Filippi M, Campi A, Martinelli V et al. Brain and spinal cord MR in benign multiple sclerosis: a follow-up study. J Neurol Sci. 1996 Nov;143(1-2):143-9

13. Rovaris M, Barkhof F, Calabrese M et al. MRI features of benign multiple sclerosis: toward a new definition of this disease phenotype. Neurology 2009 May;12(19):1693-701

14. Droogan AG, Clark CA, Werring DJ et al. Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging. Magn Reson Imaging 1999 Jun;17(5):653-61

15. Mesaros S, Rovaris M, Pagani E et al. A magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study of regional gray matter atrophy in patients with benign multiple sclerosis. Arch Neurol 2008 Sep;65(9):1223-30

16. Saresella M, Gatti A, Tortorella P et al. Toll-like receptor 3 differently modulates inflammation in progressive or benign multiple sclerosis. Clin Immunol 2014 Jan;150(1):109-20

17. Achiron A, Feldman A, Magalashvili D et al. Suppressed RNA-polymerase 1 pathway is associated with benign multiple sclerosis. PLoS One. 2012;7(10):e46871

18. Achtnichts L, Gonen O, Rigotti DJ et al. Global N-acetylaspartate concentration in benign and non-benign multiple sclerosis patients of long disease duration. Eur J Radiol 2013 Dec;82(12):848-52

19. Calabrese M, Favaretto A, Poretto V et al. Low degree of cortical pathology is associated with benign course of multiple sclerosis. Mult Scler 2013 Jun;19(7):904-11

20. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. Ann Neurol 2008 Sep;64(3):247-54

21. Calabrese M, Gallo P. Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis. Mult Scler 2009 Aug;15(8):933-41

22. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. Arch Neurol 2012 Feb;69(2):183-90

23. Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet Neurol 2009 Nov;8(11):987-97

24. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006 Mar;354(9):899-910

25. Leray E, Coustans M, Le Page E et al. 'Clinically definite benign multiple sclerosis', an unwarranted conceptual hodgepodge: evidence from a 30-year observational study. Mult Scler 2013 Apr;19(4):458-65

26. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008 Dec;7(12):1139-51

27. Iriarte J, Subirá ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. Mult Scler 2000 Apr;6(2):124-30

28. Solaro C, Brichetto G, Amato MP et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. Neurology 2004 Sep 14;(5):919-21

29. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000 Sep;343(13):898-904

30. Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006 Oct;67(7):1242-1249

31. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology 2002 Jan;58(2):169-78

32. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci 2013 May;40(3):307-23

33. O'Brien M, Lonergan R, Costelloe L et al. OAS1: a multiple sclerosis susceptibility gene that influences disease severity. Neurology 2010 Aug;3(5):411-8

34. Wandinger KP, Lünemann JD, Wengert O et al. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis. Lancet 2003 Jun;14(9374):2036-43

35. Miller D, Barkhof F, Montalban X et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol 2005 May;4(5):281-8

36. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. Brain. 1998 Mar;121(3):495-503

RÉSUMÉ DE LA THESE

Introduction : L'existence des formes bénignes prolongées de sclérose en plaques (SEP) est débattue.

Objectif : L'objectif principal de l'étude est de décrire la proportion de patients présentant un score EDSS (expanded disability status scale) ≤2.0 à 10 ans de maladie (SEP bénigne) qui conserve ce statut à 30 ans.

Méthodes : 3231 patients présentant une forme récurrente rémittente de SEP avec au moins 10 ans de maladie ont été recueillis dans le RelSEP (registre lorrain des scléroses en plaques). Parmi eux, les patients bénins ont été décrits durant 20 ans de suivi. Les facteurs prédictifs de conserver une forme bénigne à 30 ans ont été évalués.

Résultats : 2137 patients ont un score EDSS ≤2.0 à 10 ans (66,1%). Parmi 532 patients non censurés, 152 (28,6%) conservent un statut bénin à 30 ans de maladie. Entre 10 et 30 ans, l'évolution des scores EDSS des patients ayant perdu leur statut bénin dépend de la durée de la phase bénigne de la maladie. Un âge jeune au début de la maladie (p <0,05), une bonne récupération après la première poussée (p <0,05), et un faible nombre de poussées au début de la maladie (p <0,05) sont associés à un statut bénin à 30 ans.

Conclusion : Au moins un quart des patients bénins à 10 ans ne s'aggravera pas à long terme. En cas de progression, l'aggravation du handicap est d'autant plus modérée que la durée de la phase bénigne de la maladie est longue.

TITRE EN ANGLAIS : Thirty years outcomes of 2137 patients with benign multiple sclerosis: a population-based observational study.

THESE de MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNEE 2017

MOTS CLES : Sclérose en plaques, bénigne, facteurs prédictifs, score EDSS.

INTITULÉ ET ADRESSE :

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