



HAL
open science

Scléroses en plaques secondairement progressives actives : état des lieux au sein du registre Lorrain des Scléroses en plaques

Thomas Ancel

► **To cite this version:**

Thomas Ancel. Scléroses en plaques secondairement progressives actives : état des lieux au sein du registre Lorrain des Scléroses en plaques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932223

HAL Id: hal-01932223

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932223>

Submitted on 23 Nov 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>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2018

FACULTÉ DE MÉDECINE DE
NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Neurologie

par

Thomas ANCEL

le 4 juillet 2018

SCLÉROSES EN PLAQUES SECONDAIREMENT
PROGRESSIVES ACTIVES :
ÉTAT DES LIEUX AU SEIN DU REGISTRE LORRAIN
DES SCLÉROSES EN PLAQUES

Examineurs de la thèse

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE
M. le Professeur René ANXIONNAT
M. le Professeur Francis GUILLEMIN
Mme le Professeur Louise TYVAERT
M. le Docteur Guillaume MATHEY

Président
Juge
Juge
Juge
Juge



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 CHENUUEL

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 GROSIDIER - 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 - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - 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)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

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)

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

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

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

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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 Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

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

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

1^{ère} 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

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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 Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

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 - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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

Docteur Damien MANDRY

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

1^{ère} 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

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

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

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 Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

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

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

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - 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 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 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
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

A notre Maître et Président,

Monsieur le Professeur Marc Debouverie,

Professeur de Neurologie,

Vos conseils, votre accompagnement et votre confiance ont été une aide précieuse tout au long de mon internat, tant sur le plan pédagogique que dans mon orientation professionnelle ainsi que pour l'élaboration de cette thèse.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur René Anxionnat,

Professeur de neuro-radiologie,

Mes six mois de stage dans votre service ont été essentiels et précieux dans ma formation de neurologue. Merci pour votre pédagogie, votre accompagnement et votre gentillesse pendant ce stage.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Francis Guillemin,

Professeur d'épidémiologie et de santé publique,

Merci d'avoir accepté si rapidement et spontanément de juger ce travail.

Votre critique et votre regard de professeur de santé publique sont des éléments précieux pour la soutenance de cette thèse.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Tyvaert,

Professeur de Neurologie,

Ta pédagogie, tes conseils, ton regard et ton compagnonnage ont été d'une richesse incroyable pendant mon internat. Tes connaissances, ta bonne humeur et ta relation avec tes patients sont pour moi une belle source d'inspiration.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Docteur Guillaume Mathey,

Docteur en Neurologie,

Merci pour ton soutien, ta rigueur et tes conseils avisés tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Merci pour la pédagogie et la passion dont tu as fait preuve pendant mon internat, depuis l'hôpital de Metz où je t'ai rencontré jusqu'aux longues heures passées à rédiger ce travail.

Enfin, merci d'avoir éveillé et entretenu ma curiosité dans le domaine de l'inflammatoire.

A l'ensemble des séniors du service de neurologie du CHU de Nancy qui m'ont accompagné par leurs connaissances et leur sympathie tout au long de mon internat:aux médecins du vasculaire (Lisa, Sébastien, Jean-Christophe et Gioia) pour m'avoir accompagné lors de mon premier semestre; aux médecins de neuro-oncologie (Marie, Luc et Patrick), vous avez toute mon admiration pour ce que vous faites; aux médecins du 3A (Lucie et Solène) car votre désir de transmettre avec rigueur, sourire et bonne humeur a été l'une des plus belles choses de mon internat; à Maud, merci pour ta formation rigoureuse à l'EMG, pour avoir fait naître ma curiosité dans ce domaine, pour les rires (et ils ont été nombreux), et pour ta confiance qui m'est extrêmement précieuse; à Sophie Pittion, pour ton accompagnement et ta gentillesse auprès de tes patients SLA, tu es un bel exemple pour moi; à l'équipe d'épileptologie (Pr Maillard, Jacques, Irina, Chifaouh, Olivier, Mr Vignal).

A l'ensemble des médecins du service de neurologie du CHR de Metz, pour mon stage de deuxième semestre dont je garde grâce à vous un très beau souvenir.

Aux médecins du service de neurologie d'Epinal, mes futurs collègues (Bernard Huttin, Sébastien Delassaux, Nicolas Carpentier, Alexandrine Larue, Mathieu Bonnerot, Luciano Russo): merci pour votre accompagnement pendant cet internat. Et surtout, merci pour votre confiance.

Aux médecins du service de neuro-radiologie du CHU de Nancy, pour leur patience, leur sympathie et leur pédagogie. Mon stage dans votre service a été une belle parenthèse au milieu de mes stages de neurologie, et en même temps un moment essentiel de ma formation.

Un grand merci à mes actuels et anciens co-internes, parce que grâce à vous le travail est toujours resté un plaisir: Mathilde (pour tous les beaux moments passés ensemble pendant notre internat), Walid (parce que sans toi le stage au 4B n'aurait jamais été le même), Nono (pour ton maternage si précieux pendant les premiers semestres), Clotilde (la Julia), Basile, Nolwenn (pour notre beau stage à Epinal et ton oreille attentive), Jennifer, Pr Chagot, Pische, Camille, Nicotorep (c'est toi qui a suggéré ce surnom), Anne-Laure (Vive la Moselle Est), Morgan (mon Bro, Go **** yourself), Arnaud (mon Lardon), Hélène, Marion (pour ma thérapie contre le râlerie), Emmanuelle (oh et puis zut), Micka, Anaïs, Pauline (Armou... Amroun.. oh tu as compris quoi), Princesse Lysiane, Shalomé, Chloé, Armand (Di-di-di-diiiiii...), Le Roumain, Amaury, Sarah, Jason.

A l'ensemble des équipes soignantes des services de neurologie de Nancy, Metz et Epinal. Pour votre travail admirable auprès des patients, pour vos encouragements et les mots gentils toujours quand il faut, pour les petites attentions. Merci.

A ma famille: Parce que pour savoir où l'on va, il est essentiel de toujours se rappeler d'où l'on vient.

A mes parents, pour leur dévouement, leur abnégation et leur soutien inconditionnel tout au long de mes études, depuis les premières larmes de ma mère au moment de nous abandonner à la rentrée de la P1 jusqu'à cette soutenance de thèse. Mes sacrifices ont souvent été les vôtres et votre soutien une de mes principales forces. Pour m'avoir transmis la curiosité, l'envie de toujours aller plus loin, et la reconnaissance envers l'autre... mes merci ne pourront jamais exprimer aujourd'hui toute celle que j'ai envers vous. Merci.

A mes soeurs, Alisson et Eva, mes jumelles, avec qui nous n'avons jamais formé la paire mais la triplète. Parce que la vie par trois est une force, un don qui nous a été donné pour avancer de front face aux épreuves de la vie. Bien que nos chemins se soient légèrement éloignés depuis les bancs de la première année, nous n'avons finalement, je crois, jamais été aussi proches. Merci simplement d'être là.

Enfin, au reste du clan, Julie, Gillou, Titi, JL et Laura: parce que les moments en famille sont des moments précieux, merci d'avoir semé de l'or à chaque pas de ma vie.

A toi Anouck, ma fiancée mais aussi mon ange gardien. Parce que depuis la D3, tu as partagé avec moi chaque sourire mais aussi chaque doute, parce que toi mieux que personne sait m'écouter, me supporter et me comprendre, parce que chaque étape de cet internat a toujours eu un sens à travers ton regard, parce qu'il est beaucoup plus simple de courber le dos quand on fait équipe et tellement plus beau d'être heureux quand on l'est à deux: merci d'être à mes côtés "pour le meilleur et pour le pire" (tout ça a déjà beaucoup de sens entre nous).

A ma belle-famille: Isabelle, Raphaël, Paul, Louis et Blandia. Pour votre sollicitude, votre soutien, votre quiétude et votre bienveillance en tout temps. Merci.

Aux amis qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours: Anne-Flore, Bruno, Jonathan, Sébastien, Catty, Pierre, Vosgienne, Pauline, Romain, Antoine, Charles, Vianney et Gab, mais aussi tous ceux que le temps a parfois éloigné. Merci d'avoir toujours été une parenthèse dans ma vie, un sourire, une écoute attentive, une force... Merci d'être simplement vous, ne changez rien.

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 ».

Liste des abréviations

CD: Cluster de Différenciation
CIS: Syndrome Clinique Isolé
Cr: créatine
EBV: Epstein Barr Virus
EDMUS: European Database for Multiple Sclerosis
EDSS: Expanded Disability Status Scale
FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery
Ig: Immunoglobulines
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
LCR: Liquide Céphalo-Rachidien
MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale 29
NAA: N-Acétyl Aspartate
NO: monoxyde d'azote
NORB: Névrite Optique Rétro Bulbaire
PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test
PO: Progression Onset
PP: Primaire Progressive
PSIR: Phase-Sensitive Inversion Recovery
ReLSEP: Registre Lorrain des Scléroses en plaques
RR: Récurrente Rémittente
SEP: Sclérose En Plaques
SP: Secondaire Progressive
TAP: taux annualisé de poussée
T25WT: Timed 25-Foot Walk
9-HPT: 9-Hole Peg Test

Table des matières

PREMIÈRE PARTIE :INTRODUCTION.....	19
1. Généralités	20
A. Epidémiologie de la Sclérose en plaques.....	20
B. Classification de Lublin et Reingold 1996.....	21
C. Epidémiologie de la forme secondaire progressive	22
D. Diagnostic de la forme secondaire progressive.....	23
2. Activité.....	25
A. Activité: approche clinique.....	25
B. Activité: substratum pathologique.....	26
C. Activité: approche radiologique	28
3. Progression	30
A. Progression: approche clinique	30
B. Progression: substratum pathologique	31
C. Progression: approche radiologique.....	34
4. Activité et progression, concepts non exclusifs	37
A. Classification de Lublin 2013.....	37
B. Formes progressives actives: revue de littérature	38
C. Formes progressives actives: perspectives thérapeutiques	39
DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE.....	42
Introduction.....	43
Material and methods	44
Results	46
Discussion	53
Conclusion.....	61
References	61
TROISIÈME PARTIE: CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE.....	67

PREMIÈRE PARTIE :
INTRODUCTION

1. Généralités

A. Epidémiologie de la Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est la pathologie inflammatoire du système nerveux central la plus fréquente et reste la principale cause de handicap d'origine neurologique non traumatique du sujet jeune. Sa prévalence a été estimée en France à 125.9/100000 habitants en 2012 grâce aux données de l'assurance maladie (1).

Son incidence a été estimée entre 7.6 et 8.8/100000 habitants entre les années 2001 et 2007 (2) avec une augmentation de celle-ci au cours des années 2000, notamment au sein de la région Lorraine (3).

En France, la prévalence de la pathologie est plus importante dans les départements du nord-est que dans ceux du sud-ouest, avec un gradient plus ou moins homogène selon les études (4,5). Ainsi, la France est un pays à risque intermédiaire à élevé de SEP.

L'âge moyen du début des symptômes est de 30 ans (6). La SEP est une pathologie à prédominance féminine. On constate récemment une augmentation du sex ratio en faveur de la population féminine avec par exemple une évolution du sex ratio de 1.68 à 2.45 entre les années 1960 et 2005 au sein de la cohorte lyonnaise (7). Des constatations similaires peuvent être tirées des études de la cohorte lorraine (3).

Les patients atteints de SEP ont une espérance de vie réduite d'environ 7 ans par rapport à la population générale. Cet excès de mortalité surviendrait après 20 ans de maladie, avec 70 % des décès attribuables à la pathologie, en particulier liés aux complications de décubitus (6).

Les principaux facteurs de risque environnementaux de SEP identifiés sont les infections à EBV, particulièrement les infections symptomatiques, celles survenant à l'adolescence ou à l'âge adulte, une sérologie sanguine positive en IgG pour le virus EBV ainsi que le tabagisme actif. D'autres facteurs sont également sujets à discussion comme l'exposition solaire (et indirectement le taux de vitamine D) ou le statut socio économique avec des résultats parfois discordants selon les études (8).

B. Classification de Lublin et Reingold 1996

Il existe une importante hétérogénéité inter individuelle dans l'évolution de la maladie. En 1996, Lublin et Reingold ont tenté de définir les différentes formes évolutives de SEP (9). Quatre formes ont ainsi été individualisées.

La première forme est la forme récurrente rémittente (RR) qui se caractérise sur le plan clinique par la survenue récurrente de poussées, c'est à dire par la survenue de nouveaux symptômes neurologiques, la réapparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques anciens. Ces symptômes surviennent de façon subaiguë, à des intervalles de temps variables et sont suivis d'une récupération clinique partielle ou complète. Un élément indispensable dans la définition de cette forme est la stabilité clinique entre ces poussées avec l'absence de dégradation neurologique. Cette forme correspond à 80-90% des formes initiales de SEP et survient préférentiellement chez des patients jeunes (6).

La seconde forme décrite est la forme primaire progressive (PP) qui se définit sur le plan clinique par une progression, c'est à dire une dégradation neurologique progressive et insidieuse, survenant dès le début de la maladie et sans poussée surajoutée. Cette progression peut se faire de manière linéaire, parfois entrecoupée d'une stabilité clinique voire de légère amélioration et le degré de progression pourra être très variable au cours de l'évolution.

Cette forme est plus rare (10 à 20% des formes de SEP) et survient chez des patients plus âgés que pour la forme RR (âge médian variant entre 37.3 et 42.7 ans soit 10 ans plus tard que pour les formes RR) (10,11). On observe dans cette forme évolutive un sex ratio d'environ 1.3/1 (femme/homme).

La troisième forme décrite est la forme secondaire progressive (SP) qui se caractérise initialement par une forme récurrente rémittente comme décrite précédemment suivie quelques années plus tard d'une progression qui peut là encore avoir une évolution variable. Cette forme secondaire progressive est l'évolution naturelle à long terme de la forme RR. Le début de la phase progressive est suspecté sur le plan clinique par une aggravation insidieuse du handicap entre les poussées, indépendamment de ces dernières.

Enfin, la dernière forme décrite est la forme progressive récurrente, qui se définit comme une progression survenant dès le début de la pathologie sur laquelle s'ajoutent des poussées avec ou sans déficit clinique résiduel. Entre ces différentes poussées, on note une poursuite de la progression.

C. Epidémiologie de la forme secondaire progressive

L'étude des différentes cohortes historiques de patients a montré que jusqu'à 80% des patients présentant une SEP de forme RR évolueront secondairement vers une forme SP. Toutefois, cette proportion varie grandement avec la durée de suivi. Ainsi, au sein de ces différentes cohortes, seuls 18% des patients deviennent secondaires progressifs après une durée médiane de suivi de 6 ans (12) alors que pour une durée médiane de suivi de 25 ans, 80% des patients effectuent cette transition (13).

La forme SP survient après une durée médiane de 18.9 à 21.4 ans de forme récurrente rémittente selon les études des cohortes américaines, canadiennes et lyonnaises, ce qui correspond à un âge de début médian variant entre 49 et 53.7 ans (14-17). Le taux annuel moyen de conversion d'une forme RR à SP a été estimé entre 2-3%.

Le seul facteur influençant avec certitude le délai d'apparition de la progression est l'âge de début de la maladie, avec des résultats constants selon les études. En effet, plus l'âge de début de la maladie est précoce, plus le délai de survenue d'une forme secondairement progressive est long. Toutefois, ces patients deviennent progresseurs à un âge inférieur à celui des patients débutant leur pathologie plus tardivement.

D'autres facteurs semblent influencer ce délai de survenue, mais avec des résultats plus inconstants selon les études. Il s'agit du sexe, de la nature des symptômes au cours des poussées initiales, de leur récupération clinique ainsi que du délai de survenue du deuxième épisode clinique, avec une évolution plus rapide vers une forme progressive chez les hommes, les patients avec une symptomatologie initiale motrice, médullaire ou de fosse postérieure a fortiori en cas de mauvaise récupération clinique, et chez les patients présentant rapidement un second épisode clinique (15, 18-21)

La survenue de la phase secondaire progressive a lieu chez des patients présentant déjà un certain degré de handicap, lié aux séquelles des poussées survenues en phase récurrente rémittente. Ainsi, dans le cas de la cohorte canadienne, le score EDSS au début de la forme secondaire progressive était <3 chez 25% des patients, compris entre 3 et 6 chez 55% des patients et entre 6 et 8 chez 20% des patients (21). D'autres études ont même décrit des niveaux de handicap encore plus élevés avec plus de 70% de patients atteignant un score EDSS>6 au moment de la progression (22).

D. Diagnostic de la forme secondaire progressive

Le diagnostic de SEP de forme SP implique initialement de poser un diagnostic de SEP de forme RR. Il s'agit donc de mettre en évidence une inflammation multifocale du système nerveux central par la démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle clinique et/ou radiologique et d'éliminer les diagnostics différentiels.

Cette dissémination peut être clinique, prouvée par l'existence de deux poussées de localisations anatomiques différentes espacées d'au moins 30 jours (23).

En l'absence de dissémination temporo-spatiale clinique, l'IRM cérébrale et médullaire pourra permettre de mettre en évidence cette dissémination sans attendre un deuxième événement clinique. Les critères de dissémination temporo spatiale radiologiques ont évolué au fil des années. Les critères encore récemment utilisés étaient les critères de Mc Donald révisés de 2010 (23). L'étude de la dissémination spatiale se faisait selon les critères de Swanton (24), nécessitant la mise en évidence d'au moins une plaque dans au moins deux localisations spécifiques (juxta corticale, péri ventriculaire, sous tentorielle ou médullaire) et la dissémination temporelle existait en cas de coexistence de lésions prenant et ne prenant pas le contraste sur la même IRM ou en cas de découverte d'une nouvelle plaque sur deux IRM consécutives.

De nouveaux critères ont récemment été publiés, permettant d'inclure les plaques corticales ainsi que les lésions asymptomatiques dans le compte des lésions. De plus, ces critères prennent à nouveau en compte l'étude du LCR (recherche de profil oligo-clonal) dans le diagnostic de dissémination temporelle (25).

Le diagnostic de la forme SP se fait dans un second temps, après plusieurs années d'évolution de forme RR. C'est un diagnostic rétrospectif, évoqué par le neurologue devant la survenue d'une aggravation progressive et insidieuse des symptômes neurologiques et du handicap, sur plus de 6 mois, et ceci indépendamment des poussées. Ainsi il existe un retard diagnostique, qui a pu être estimé à environ trois ans entre le début de la suspicion de forme secondaire progressive et sa confirmation diagnostique (22).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueur radiologique ou biologique permettant d'affirmer la progression. Son diagnostic est purement clinique.

Ainsi, dans une étude, certains auteurs ont tenté de trouver une définition plus précise du début de la progression. Plusieurs définitions ont ainsi été proposées. Celle permettant un diagnostic avec une sensibilité et une spécificité optimales (Se=89%, Sp=86%) était une

variation du score EDSS de 1 point si compris entre 1 et 5.5 ou de 0.5 point si supérieur à 5.5 confirmée à 3 mois, un score EDSS>4 en début de progression associé à un score pyramidal >2. Un dernier élément permettant de gagner en spécificité était un nombre maximal de poussées de 2 dans les 2 ans suivant le début de la progression. L'utilisation de cette définition a l'avantage de permettre un diagnostic de début de progression plus précoce et de porter ce diagnostic sur des éléments objectifs mais elle n'est aujourd'hui pas reconnue de façon consensuelle (26).

2. Activité

A. Activité: approche clinique

Sur le plan clinique, l'activité inflammatoire de la maladie est représentée par la survenue de poussées. La poussée se définit comme l'apparition subaiguë d'un nouveau symptôme neurologique ou comme l'aggravation ou la réapparition d'un symptôme neurologique préexistant, durant plus de 24 heures et en l'absence d'évènement infectieux. La durée supérieure à 24 heures est un élément important permettant de s'affranchir des simples fluctuations des symptômes. De même, l'absence d'évènement infectieux permet d'éliminer les pseudo poussées, caractérisées comme la réapparition d'anciens symptômes neurologiques ou leur aggravation liées à un phénomène d'Uhthoff (9)

La poussée est liée sur le plan anatomopathologique à la survenue d'une nouvelle plaque. Cette plaque devra, pour être symptomatique, être localisée au sein d'une zone fonctionnelle du système nerveux central. Ainsi, les plaques symptomatiques surviennent pour la plupart au niveau du nerf optique, de la fosse postérieure (tronc cérébral ou cervelet) ou de la moelle épinière.

Les poussées peuvent donc revêtir une symptomatologie neurologique très polymorphe en fonction de la localisation des plaques. En cas d'atteinte du nerf optique, la symptomatologie sera celle d'une névrite optique rétro bulbaire (NORB). Les poussées survenant au niveau du cervelet se révéleront par la survenue d'un syndrome cérébelleux statique ou cinétique en fonction de la localisation vermienne ou hémisphérique de la lésion. Les plaques localisées au niveau du tronc cérébral se révéleront par une atteinte sensitive ou motrice liée à une atteinte des voies longues ou par une atteinte des nerfs crâniens (syndrome vestibulaire, diplopie binoculaire, troubles oculomoteurs, paralysie faciale, névralgie du trijumeau en particulier). Enfin, les plaques de localisation médullaire se révéleront par un syndrome médullaire la plupart du temps cervical avec une symptomatologie sensitive et/ou motrice selon la localisation antérieure ou postérieure de la plaque, souvent bilatérale mais asymétrique et pouvant s'associer à des troubles vésico sphinctériens (27)

La sémiologie de la poussée est susceptible de varier dans le temps selon l'âge du patient et l'évolution de sa maladie. Ainsi, lors de la première poussée, 47% des patients présentent une symptomatologie sensitive, 27% une NORB, 22% une symptomatologie motrice, 20% une atteinte du tronc cérébral, 7% une atteinte du cervelet, 3% une atteinte sphinctérienne (28).

Au contraire, au cours de l'évolution de la maladie, les atteintes visuelles, sensibles et du tronc cérébral tendent à devenir plus rares au profit d'une atteinte pyramidale (en particulier au niveau des membres inférieurs), cérébelleuse et sphinctérienne (28).

Cette sémiologie varie également selon le sexe, avec des symptômes visuels et sensitifs plus fréquents chez les femmes, des symptômes moteurs et de fosse postérieure plus fréquents chez les hommes (28).

B. Activité: substratum pathologique

Sur le plan anatomopathologique, les plaques sont caractérisées par un infiltrat cellulaire mononucléé dont la composante est polymorphe associé à une destruction myélinique, une atteinte axonale variable, une dégénérescence oligodendrocytaire et une prolifération astrocytaire (29). L'infiltrat cellulaire inflammatoire est toujours constitué de lymphocytes T principalement de type CD8 diffus au sein de l'infiltrat, de macrophages et de cellules microgliales activées. Toutefois, plusieurs patterns inflammatoires et plusieurs mécanismes immunologiques à l'origine de la démyélinisation ont été décrits au sein des plaques. En effet, dans certaines plaques, les lésions de démyélinisation sont induites par des mécanismes immunologiques de type cellulaire avec activité phagocytaire et libération d'éléments cytotoxiques (protéase, NO). Dans d'autres plaques, on peut observer une réaction de médiation humorale avec dépôts d'immunoglobulines et activation du complément. Enfin, dans certaines plaques, il semble exister une dégénérescence oligodendrocytaire pure qui serait le phénomène primitif à l'origine de la démyélinisation. Ces patterns peuvent coexister mais on retrouve souvent un seul et même pattern chez un même patient (30).

L'apparition des plaques ainsi que leur évolution est un phénomène dynamique. Plusieurs types de plaques ont donc été individualisés: les plaques actives, les plaques de progression lente, les plaques chroniques inactives ainsi que les shadow plaques en fonction de la présence d'une activité inflammatoire phagocytaire ou microgliale au centre ou à la périphérie de la plaque et selon le degré de remyélinisation.

Le type de plaque retrouvé chez un patient donné dépend de plusieurs paramètres: l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la pathologie ainsi que la forme clinique. En effet, les plaques actives sont principalement vues en début d'évolution de la maladie (durée inférieure à 10 ans) et les plaques chroniques inactives, de progression lente ou shadow plaques se voient principalement pour des durées d'évolution supérieures à 15 ans. Enfin, deux tiers des plaques seraient actives chez les patients présentant une SEP de forme récurrente rémittente (31).

La survenue de plaques se fait à travers une barrière hémato encéphalique altérée et anormalement perméable. Il existe en effet au moment des poussées une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, une diminution d'expression des molécules des zona occludens, une perturbation de l'organisation du micro squelette et des jonctions serrées ainsi qu'une augmentation de la production d'enzymes de type métallo protéases qui modulent l'organisation de la matrice extracellulaire (32).

Parallèlement à la démyélinisation, un phénomène de remyélinisation est observé au sein des plaques grâce aux oligodendrocytes résidents ou par une repopulation de la plaque par des progéniteurs d'oligodendrocytes issus des régions saines adjacentes, par trois phénomènes successifs d'activation et prolifération, de migration et de différenciation de ces progéniteurs. La qualité de la remyélinisation dépend du nombre d'oligodendrocytes restants au sein de la plaque, du nombre de progéniteurs oligodendrocytaires capables de migrer au sein des plaques, de la persistance d'un infiltrat inflammatoire (stimulant la remyélinisation) et de la persistance de débris myéliniques (inhibiteurs de la remyélinisation) (33). En cas de remyélinisation complète, la plaque deviendra une shadow plaque. La remyélinisation peut être observée à tous les stades de la pathologie (34).

Bien que la démyélinisation soit le phénomène prédominant, il a été mis en évidence une axonopathie précoce au sein des plaques, en particulier au centre des plaques actives aiguës (35,36). Les principaux mécanismes à l'origine de cette atteinte seraient la libération d'éléments toxiques comme le NO aboutissant à des dommages de l'ADN mitochondrial, un effet toxique direct des lymphocytes T CD8 ou encore un effet délétère de l'oedème inflammatoire sur l'axone au niveau des zones cloisonnées du système nerveux central (37).

C. Activité: approche radiologique

Au niveau encéphalique, les plaques siègent dans les régions périventriculaires, juxta corticales, sous corticales, corticales ainsi qu'au niveau de la fosse postérieure. Les plaques périventriculaires sont des plaques de forme ovoïde, prenant un aspect radiaire perpendiculaire à l'axe des ventricules latéraux, centrées par les veinules et venant au contact de la paroi ventriculaire. L'atteinte du corps calleux est caractéristique, avec un aspect classique en crête de coq sur les coupes sagittales. Les plaques juxta corticales touchent la substance blanche superficielle et viennent au contact du cortex cérébral en moulant les fibres en U (faisceaux d'associations). Au niveau de la fosse postérieure, les plaques touchent le tronc cérébral ainsi que le cervelet, avec une localisation classique au niveau des pédoncules cérébelleux moyens et autour du quatrième ventricule.

Au niveau médullaire, les plaques prédominent souvent à l'étage cervical. Elles s'étendent en hauteur sur moins de 3 étages vertébraux (myélite non étendue) et occupent moins de 50 % de la largeur de la moelle (myélite non transverse). Elles prédominent dans les cordons postérieurs et latéraux et s'étendent souvent à la substance grise.

Les lésions de sclérose en plaques apparaissent en IRM comme des anomalies de signal prédominant au sein de la substance blanche, la pathologie corticale étant peu visible sur les imageries conventionnelles (27).

Sur les séquences pondérées en T2, les plaques sont visibles sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche, initialement ovoïdes et bien limités. Ils prendront ensuite un aspect confluent au cours de la majoration de la charge lésionnelle. Les plaques récentes apparaissent sous la forme d'un nouvel hypersignal en pondération T2 dont l'intensité et le volume vont progressivement diminuer au cours des six mois suivant son apparition, du fait d'une diminution progressive de l'oedème inflammatoire et d'une possible remyélinisation partielle (38).

Lors de l'apparition d'une nouvelle plaque, on note initialement une prise de contraste visible sur les séquences en pondération T1 avec injection de gadolinium de forme nodulaire ou ovulaire. Cette prise de contraste persistera pendant une durée moyenne de 3 semaines. 97% des prises de contraste disparaissent en moins de 2 mois (39).

En phase aiguë (lors de la prise de contraste), 20% des nouvelles plaques sont en isosignal T1 spontané, et 80% en hyposignal. Après disparition de la prise de contraste, plus de 40% de ces

plaques initialement en hyposignal T1 redeviennent en isosignal T1. Enfin, après 6 mois, moins de 40% des lésions initialement en hyposignal T1 le resteront définitivement, définissant les “black holes”, liés à une perte axonale sévère (40)

L’activité de la maladie se définit donc par l’apparition d’une nouvelle lésion visible sur les séquences T2, un élargissement d’une lésion préexistante sur les séquences T2 ou encore par l’apparition d’une nouvelle prise de contraste sur les séquences pondérées T1 avec injection de gadolinium (41).

Enfin, les techniques d’imagerie non conventionnelles peuvent être utiles pour le diagnostic précoce d’activité. En effet, on peut retrouver au niveau de la substance blanche d’apparence normale une diminution du transfert d’aimantation (42) ainsi qu’une augmentation du pic de choline en spectroscopie (43) là où surviendront les futures plaques et ceci avant même les modifications de signal T2 ou les prises de contraste. Toutefois, ces séquences ne sont pas utilisées en pratique clinique courante actuellement.

3. Progression

A. Progression: approche clinique

Sur le plan clinique, la progression se définit comme une dégradation neurologique insidieuse et progressive, indépendante des poussées, pouvant survenir dans une ou plusieurs fonctions neurologiques: la motricité, les fonctions cognitives, les fonctions vésico sphinctériennes, sensorielles, cérébelleuses ou encore l'atteinte des nerfs crâniens (27).

La progression sur le plan moteur se caractérise principalement par la perte progressive de la déambulation. Il existe initialement des difficultés à la marche, déficitaire, ataxique ou encore spastique. Il apparaît secondairement une diminution progressive du périmètre de marche avec le besoin d'une aide matérielle unilatérale puis bilatérale. A un stade plus évolué, l'utilisation d'un fauteuil roulant est obligatoire mais les transferts restent possibles. Enfin, en fin d'évolution, les transferts deviennent impossibles et le patient est confiné au lit. Au sein de la cohorte lyonnaise, chez les patients atteints d'une SEP de forme secondairement progressive, l'utilisation de la canne devenait nécessaire après 12.5 ans de maladie et l'utilisation du fauteuil roulant après 19 ans (44). Cette atteinte motrice se rencontre bien sûr également aux membres supérieurs avec des difficultés progressives pour les tâches de la vie quotidienne.

L'altération des fonctions cognitives s'observe chez 40 à 70% des patients. Les atteintes les plus précoces et les plus fréquemment retrouvées sont celles de la mémoire à long terme (liée à des difficultés d'apprentissage) et de la vitesse de traitement de l'information. L'altération des fonctions exécutives est plus tardive et concerne en particulier les fluences verbales (sémantiques et phonémiques), les capacités attentionnelles, de conceptualisation et de planification. Les capacités visuo spatiales sont plus rarement touchées (45,46).

Parallèlement à ces troubles cognitifs, on retrouve fréquemment des symptômes psychiatriques pouvant interférer avec les fonctions cognitives. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les syndromes dépressifs (avec une prévalence estimée entre 40 et 60%), l'anxiété, l'irritabilité ainsi que l'asthénie chronique (47).

L'altération des fonctions cérébelleuses peut se révéler par une atteinte axiale (syndrome cérébelleux statique) ou des membres (syndrome cérébelleux cinétique).

Sur le plan sensitif les patients présentent des phénomènes subjectifs avec dysesthésies, paresthésies, douleurs neuropathiques ou encore une hypoesthésie pouvant toucher tous les modes de sensibilité et pouvant entraîner une ataxie proprioceptive.

L'atteinte des nerfs crâniens concerne principalement les nerfs oculomoteurs, le nerf trijumeau, les nerfs optiques. La fonction bulbaire peut également être touchée, se traduisant par une dysarthrie pouvant s'associer à des troubles de la déglutition (27).

L'altération de la fonction vésico sphinctérienne aboutit à des symptômes en rapport avec une hyperactivité du détrusor (urgentes, incontinence, pollakiurie), une hypoactivité du détrusor (mictions fréquentes mais incomplètes) ou une dyssynergie vésico sphinctérienne (dysurie, mictions incomplètes). Le transit intestinal est touché chez environ 50% des patients (48).

La fonction sexuelle est affectée chez 70% des patients. Elle se révèle chez l'homme par des troubles de la fonction érectile et des troubles de l'éjaculation. Chez la femme, on retrouve principalement des troubles de l'orgasme et des troubles de la lubrification avec dyspareunies (48,49).

L'ensemble de ces symptômes ne sont bien sûr pas spécifiques de la progression. Ils peuvent être observés au cours des poussées. Toutefois, au cours de la progression, ils s'aggravent de manière insidieuse et la plupart du temps sans amélioration spontanée.

Différentes échelles de handicap peuvent être utilisées au cours du suivi. La plus utilisée est bien sûr le score EDSS (50) mais il existe d'autres échelles comme la MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) qui combine une étude de la déambulation (marche des 25 pieds), une étude fonctionnelle des membres supérieurs (test des 9 trous) et une étude des fonctions cognitives (51).

B. Progression: substratum pathologique

Plusieurs éléments anatomopathologiques expliquent l'évolution clinique au cours de la progression: l'évolution des plaques, l'atteinte de la substance blanche d'apparence normale, l'inflammation méningée et l'atteinte corticale.

Dans les formes progressives, la majorité des plaques sont chroniques avec un centre inactif. Deux sous types de plaques peuvent ensuite être individualisés en fonction de l'analyse de leur périphérie. Si un infiltrat inflammatoire microglial ou macrophagique est visible en périphérie, il s'agit d'une plaque de progression lente. En l'absence d'infiltrat inflammatoire, il s'agit d'une plaque chronique inactive. L'infiltrat cellulaire est différent de celui observé au sein des plaques aiguës, constitué principalement de cellules microgliales avec peu de macrophages, siégeant à la périphérie des plaques. Des plaques aiguës peuvent également être rencontrées mais restent moins fréquentes que dans la forme récurrente rémittente (31).

La proportion de ces plaques est variable en fonction du phénotype clinique. On trouvera en effet plus de plaques actives et de progression lente chez les patients présentant des poussées pendant leur progression que chez les patients présentant une progression sans poussée (31). De plus, on retrouve souvent dans l'environnement adjacent des plaques des cellules microgliales organisées en structure folliculaire (52).

Il existe dans l'ensemble des formes de SEP, mais particulièrement dans les formes primaires et secondaire progressives, des anomalies diffuses de la substance blanche visibles en dehors des plaques. Ces zones pathologiques portent le nom de substance blanche d'apparence normale. L'étendue de la substance blanche d'apparence normale est corrélée à l'importance de l'atteinte corticale mais non à l'abondance des plaques de la substance blanche. Cette atteinte diffuse consiste en un infiltrat inflammatoire peu abondant visualisé au niveau des espaces péri vasculaires et au sein du tissu cérébral, contenant des cellules lymphocytaires et microgliales activées. Ces cellules microgliales peuvent parfois prendre un aspect nodulaire. Il existe une importante atteinte axonale qui semble primitive, contrairement à l'atteinte axonale observée dans les plaques aiguës. Les lésions de démyélinisation isolées sont quant à elles plus rares. Il existe également une astro gliose réactionnelle (53-55).

L'atteinte de la substance grise existe dès le stade de SEP RR mais est beaucoup plus limitée qu'au cours de la forme progressive. En effet, 2 à 3% de la surface corticale présente des lésions de démyélinisation dans les formes RR alors que 12 à 25 % de la surface corticale en moyenne est affectée dans la forme progressive. L'atteinte de la substance grise concerne le cortex cérébral mais également les noyaux gris centraux (le thalamus en particulier), le cortex cérébelleux et la moelle épinière. L'atteinte de la substance grise n'est pas corrélée à celle de la substance blanche. En effet, certains patients présentent une atteinte de la substance grise très importante avec une atteinte de la substance blanche plus limitée (56,57).

Les plaques corticales cérébrales ont été classées en quatre sous types selon leur localisation strictement intra corticale ou non. Les plaques de type 3 ou plaques sous piales, strictement intra corticales et se localisant à la superficie du cortex cérébral, constituent la majeure partie des plaques corticales. Elles représentent 75% de la surface corticale démyélinisée, et s'étendent souvent sur plusieurs gyri adjacents en particulier dans les replis profonds du cortex cérébral (58).

Les plaques strictement intra corticales diffèrent des lésions de la substance blanche par leur contenu cellulaire, avec une prépondérance de cellules microgliales activées. Une autre différence fondamentale est la relative intégrité de la barrière hémato encéphalique dans ces plaques corticales (59,60). Ces plaques semblent donc être induites par des mécanismes profondément différents des plaques de la substance blanche au vu de leur localisation non périveinulaire, du faible infiltrat inflammatoire et de la préservation de la barrière hémato encéphalique. Elles sont présentes dès le début de la pathologie (64% des patients en forme récurrente rémittente), ne sont donc pas spécifiques de la forme progressive mais prédominent nettement dans cette forme. Elles permettent d'expliquer un certain nombre de symptômes cliniques comme les troubles cognitifs ou les crises d'épilepsie.

L'inflammation méningée est un phénomène diffus observé à tous les stades de la pathologie mais prédominant au cours de la forme secondairement progressive où cette infiltration méningée peut prendre la forme de follicules lymphoïdes (61). Ces structures qui contiennent des lymphocytes B, T, des macrophages ainsi que des cellules dendritiques se retrouvent exclusivement chez les patients atteints de SEP de forme SP, en particulier chez ceux ayant débuté leur maladie à un âge jeune et ayant un degré marqué de handicap. Dans certaines études anatomo pathologiques, il a été montré que ces follicules se localisent en profondeur des sillons, en particulier en regard des plaques sous piales et que les patients porteurs de ces follicules méningés présentent des plaques corticales sous piales prédominantes et extensives. Ces corrélations n'ont pas été retrouvées dans l'ensemble des études mais suggèrent une imputabilité directe de ces structures folliculaires dans la genèse des plaques sous piales, possiblement par la libération de facteurs solubles neuro toxiques et permettant une activation microgliale (62-64).

Au sein des plaques, l'atteinte axonale est dans un premier temps liée à l'inflammation, comme on peut le voir au sein des plaques aiguës, avec une mise en jeu d'effecteurs cellulaires ou humoraux (65-67). De plus, au sein des plaques chroniques, la démyélinisation entraîne une redistribution des différents canaux ioniques et en particulier des pompes à sodium et des canaux calciques tout au long de l'axone, augmentant considérablement la demande énergétique de ces axones. Or, il existe parallèlement à cette canalopathie une mitochondriopathie souvent marquée chez ces patients. Cette perturbation de la balance

énergétique aboutit ainsi à une perturbation de l'homéostasie ionique au sein de l'axone et donc à une mort neuronale (68,69).

Au sein de la substance blanche d'apparence normale, l'atteinte axonale semble être un phénomène plus complexe et n'est aujourd'hui pas clairement établie. Une explication possible serait un phénomène de dégénérescence wallérienne, c'est à dire une dégénérescence de l'axone sus et sous-jacente à une plaque liée à une perturbation des transports axonaux (70). Une seconde possibilité serait une origine microgliale. Enfin, une dernière hypothèse serait un phénomène d'axonopathie neurodégénérative indépendant de l'inflammation faisant intervenir des concepts de canalopathie, de mitochondriopathie ou de surcharge en fer mais l'ensemble de ces hypothèses n'ont encore pas été explorées de manière solide (71).

C. Progression: approche radiologique

Les séquences classiques d'IRM sont peu rentables dans la détection des plaques corticales. Des séquences spécifiques d'IRM ont donc été développées comme les séquences de double inversion-récupération qui seraient jusqu'à 6 fois plus performantes que les séquences FLAIR dans la détection de ces plaques ou encore la séquence PSIR (Phase-sensitive inversion recovery) (72,73). Ces plaques peuvent avoir une morphologie variable, nodulaire à limites nettes, serpigneuse à travers plusieurs gyri, triangulaire à base sous piale ou encore micro granulaire et peuvent s'étendre sur une épaisseur corticale plus ou moins importante. Les plaques corticales s'observent dès la forme RR mais prédominent chez les patients en forme progressive et présentant un haut degré de handicap. Il existe une corrélation entre le nombre de plaques corticales et l'atrophie cérébrale (74-76).

L'atteinte méningée peut être étudiée en IRM par l'utilisation de machines à haut champ (au minimum 3 Tesla) et de séquences adaptées (T1 sans et après injection de produit de contraste à temps tardif, T2 FLAIR). Il a ainsi pu être mis en évidence des rehaussements méningés chez 14 à 25% des patients en forme secondaire progressive et 11 à 19% des patients en forme récurrente rémittente. Cette atteinte se retrouve particulièrement chez les patients porteurs d'un handicap sévère et se localisent à proximité des plaques corticales comme en attestent des études post mortem IRM et pathologiques. Ces rehaussements méningés pourraient correspondre à l'infiltration méningée folliculaire décrite précédemment à l'examen pathologique, mais des études supplémentaires seront nécessaires pour l'affirmer (77,78).

Un moyen indirect d'étudier in vivo la substance blanche d'apparence normale est l'étude des métabolites cérébraux par la spectroscopie. Ainsi, il a été retrouvé au sein de la substance blanche d'apparence normale une diminution de la valeur absolue du pic de NAA ainsi qu'une diminution du rapport NAA/Cr ce qui témoigne d'une diminution de la densité axonale. Cette perte axonale semble moins importante qu'au sein des plaques et prédomine chez les patients en forme progressive avec un handicap sévère, bien qu'elle puisse se voir précocement dans la pathologie (79-83).

Le transfert de magnétisation est également un bon marqueur de l'intégrité myélinique et axonale. Ainsi, le transfert de magnétisation est considérablement diminué au sein de la substance blanche d'apparence normale, particulièrement chez les patients en forme SP et ceci de façon diffuse mais prédominant dans les régions périventriculaires (84,85).

Au cours de la progression, les processus neurodégénératifs survenant au sein de la substance grise et de la substance blanche aboutissent progressivement à une atrophie à la fois encéphalique et médullaire. La mesure de l'atrophie cérébrale, en particulier corticale, semble donc être un bon marqueur de la progression. En effet, d'après les études, l'évolution de l'atrophie serait bien plus corrélée à l'évolution du handicap que l'évolution du volume lésionnel T2, qui serait lui plus corrélé à l'activité inflammatoire qu'à la progression (86). La diminution du volume cérébral total est principalement corrélée à l'atrophie de la substance grise plus qu'à l'atrophie de la substance blanche.

Il existe chez les patients atteints de SEP une diminution du volume de la substance grise, peu marquée chez les patients atteints de CIS ou en forme RR et prédominant chez les patients en forme progressive. Cette atrophie est corrélée au handicap et aux performances cognitives (87-89).

L'évolution de l'atrophie de la substance grise est très variable selon les études mais pourrait atteindre jusqu'à 1.2% par an dans les formes progressives comparativement à l'atrophie de la substance blanche qui est d'environ 0.12% par an. Elle est plus importante dans les formes SP avec là encore une très bonne corrélation avec la dégradation clinique (score EDSS, performances cognitives) (74, 90,91).

L'atrophie de la substance grise cérébrale n'atteint pas uniquement le cortex cérébral mais s'étend également aux noyaux gris centraux, et en particulier au thalamus, dont l'atteinte est

très bien corrélée au développement de troubles cognitifs ou de signes généraux comme l'asthénie chronique (92-94).

Enfin, l'atrophie peut également s'étudier au niveau de la moelle épinière, bien que son étude soit plus difficile qu'au niveau encéphalique. La mesure la plus fréquemment réalisée est la surface moyenne du cordon médullaire cervical. L'atrophie de la moelle épinière serait plus importante chez les patients en forme progressive que chez les patients en forme rémittente et serait un meilleur facteur prédictif de handicap que l'atrophie cérébrale avec une forte corrélation au score EDSS (95-97).

L'atrophie médullaire, en particulier dans sa portion supérieur, se développe principalement aux dépens des cordons postérieurs et latéraux. Le taux d'atrophie est souvent plus élevé qu'au niveau cérébral et s'aggrave au cours du temps parallèlement au handicap (90,98).

4. Activité et progression, concepts non exclusifs

A. Classification de Lublin 2013

La classification de Lublin et Reingold de 1996 a permis la description de quatre phénotypes cliniques: la forme récurrente rémittente, la forme primaire progressive, la forme secondaire progressive et la forme progressive récurrente (9). Rapidement, les formes cliniques ont été résumées à deux catégories par les cliniciens: les formes rémittentes et les formes progressives. Cette classification est intéressante car elle tient compte des processus pathologiques sous-jacents, inflammatoires ou neuro dégénératifs, ce qui a un rôle concret dans le choix de la thérapeutique à proposer aux patients. Toutefois, elle reste une classification empirique issue de l'évolution clinique (parfois subjective) et n'intègre pas de biomarqueur, notamment radiologique.

La classification de 2013 remet en avant les deux éléments clés de la physiopathologie de la SEP que sont l'activité et la progression.

Dans cette nouvelle classification, l'activité se définit sur le plan clinique par la survenue de poussées et sur le plan radiologique par la survenue d'une nouvelle lésion en hypersignal T2, par un élargissement d'une lésion T2 préexistante ou par la survenue d'une nouvelle prise de contraste sur l'IRM encéphalique ou médullaire (99). La progression se définit comme une dégradation neurologique insidieuse, indépendante des poussées et sans récupération spontanée. Cette progression peut être primaire ou secondaire selon qu'elle soit ou non précédée d'une phase récurrente rémittente. Plusieurs éléments radiologiques comme la tractographie, le transfert de magnétisation ou la volumétrie cérébrale pourraient être utilisés comme biomarqueur de progression, mais en l'absence de consensus actuel, la progression garde une définition purement clinique (99).

Ces concepts d'activité et de progression peuvent coexister chez un même patient et ne sont pas exclusifs. Il est donc conseillé de rechercher régulièrement des signes d'activité clinique et/ou radiologique ainsi que des signes de progression car la survenue de ces événements reste un processus dynamique au cours de l'évolution de la maladie. Ainsi, au cours de la forme progressive (primaire ou secondaire), le patient pourra à un instant donné n'être ni progressateur ni actif, progressateur non actif, actif sans progression ou encore progressateur et actif (99).

B. Formes progressives actives: revue de littérature

Peu d'études épidémiologiques ont évalué l'évolution de l'activité clinico-radiologique chez les patients en forme progressive.

L'étude des cohortes historiques a permis d'évaluer pour certaines d'entre elles le pourcentage de patients présentant une activité clinique au cours de la phase secondaire progressive, et ce sur de longues durées de suivi. Ainsi, il existait au sein de la cohorte lyonnaise 40% de patients en forme SP présentant au moins une poussée au cours de leur suivi. Toutefois, l'évolution chronologique de ces poussées ainsi que les caractéristiques démographiques de ces patients comparativement à ceux n'ayant pas présenté de poussée n'ont pas été décrites (100).

Une étude réalisée à la Mayo Clinic portant sur 421 patients en forme secondaire progressive a mis en évidence la persistance de poussées chez 29.5% d'entre eux, 91% des poussées survenant au cours des cinq premières années de progression, suggérant une diminution de l'activité au cours des années de progression (101).

L'étude la plus récente est une étude rennaise portant sur 506 patients en forme SP. Les patients inclus devaient être en forme SP depuis plus de trois ans et bénéficier d'un suivi clinique régulier. La durée moyenne de la maladie et de la progression étaient respectivement de 24.4 ans et de 14.3 ans. 35% des patients ont présenté au moins une poussée au cours d'un suivi médian de 14 ans en forme progressive. Au cours de ce suivi, il existait une diminution du taux annualisé de poussée de 46% tous les cinq ans de progression. Le seul facteur prédictif de la survenue des poussées au cours de la progression était l'âge en début de progression, avec une diminution de l'activité chez les patients âgés en début de progression. La survenue de poussée n'influçait pas le handicap à long terme (102).

Une étude publiée en 2012 reprenant les données de suivi clinique et radiologique des patients issus des bras placebo des études IMPACT (103) et OLYMPUS (104) a permis d'étudier l'activité de la maladie chez 219 patients atteints de SEP de forme SP et 147 patients atteints de SEP PP au cours de deux années de suivi (105). La durée moyenne d'évolution de la pathologie était de 16.7 ans pour les patients SP et de 9 ans pour les patients PP. 22% des patients SP et 20% des patients PP ont présenté une activité clinique au cours d'un suivi de deux ans. 64.6% des patients SP et 68% des patients PP ont présenté une activité radiologique. Il n'existait pas de différence significative en terme d'activité entre les deux groupes.

Enfin, certaines études ont évalué la proportion de patients en forme SP présentant une activité radiologique (106-112). La population étudiée était variable dans ces études: il s'agissait de patients en forme SP avec un âge moyen compris entre 35 et 47 ans, une durée moyenne d'évolution de la maladie de 8 à 17.6 ans et un score EDSS moyen compris entre 5.2 et 6. Le suivi consistait en une évaluation clinique et radiologique mensuelle pendant une durée variable de 3 mois à un an. L'évaluation de l'activité radiologique, cérébrale et/ou médullaire portait principalement sur l'apparition de nouvelles prises de contraste. Ainsi, 57 à 92% des patients ont présenté des signes d'activité radiologique pendant leur suivi. Parmi ces études, certaines ont tenté d'identifier les facteurs prédictifs de la persistance d'une activité radiologique: les différents facteurs identifiés étaient la présence de prises de contraste sur l'IRM initiale, (106,110,112) et l'importance de l'activité clinique dans les deux années précédentes (112). L'âge et la durée d'évolution de la pathologie ne semblaient pas influencer l'activité de manière significative. Ces études sont donc intéressantes puisqu'elles mettent en évidence un fort pourcentage de patients actifs parmi les patients secondairement progressifs mais restent limitées par leur faible effectif de patients d'une part (de 7 à 94 patients), la courte durée de suivi (durée maximale de suivi de 1 an) ne permettant pas de décrire l'évolution de l'activité à long terme, une étude de l'activité radiologique focalisée sur l'apparition de prises de contraste et l'absence d'étude systématique des facteurs prédictifs de cette activité.

C. Formes progressives actives: perspectives thérapeutiques

Au cours de la forme progressive, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées: les thérapeutiques anti inflammatoires, neuro protectrices ou remyélinisantes.

Concernant les stratégies anti inflammatoires, les interférons, étudiés dans les formes PP et SP de SEP, n'ont démontré aucune efficacité sur les paramètres cliniques et radiologiques de progression (EDSS confirmé à 3 ou 6 mois, T25WT, 9-HPT, PASAT, qualité de vie, volumétrie cérébrale) (103,113-116). Il en est de même pour l'acétate de glatiramère étudié dans les formes PP (117) et les traitements de seconde ligne comme le fingolimod dans les formes PP (118) ou encore le natalizumab dans les formes SP. Toutefois, concernant le natalizumab, un ralentissement de la progression motrice au membre supérieur a pu être constaté dans certains sous-groupes de patients (119). Quant aux traitements de troisième ligne, l'alemtuzumab n'a lui non plus pas démontré d'efficacité sur la progression bien qu'il permettait un très net contrôle de l'activité chez les patients SP (120).

Le rituximab, testé chez les patients en forme PP n'a pas démontré d'efficacité sur la progression clinique et radiologique. L'analyse en sous-groupe a toutefois démontré un ralentissement de la dégradation de l'EDSS chez les patients jeunes (<51 ans) avec des prises de contraste sur leur IRM initiale (104).

Les résultats du cyclophosphamide sont variables selon les études. L'étude la plus récente réalisée chez des patients présentant une forme SP n'a pas montré d'efficacité sur son critère principal qui était le délai avant l'apparition d'une progression confirmée à 3 mois, en rapport avec un manque de puissance. Toutefois, les patients ayant poursuivi le traitement tout au long de l'étude ont montré une diminution du risque d'aggravation du handicap d'environ 2.4 (121). L'ocrelizumab, anticorps anti CD20 humanisé a plus récemment été étudié chez les patients atteints de SEP de forme PP dans l'essai ORATORIO. Cette étude a démontré un effet significatif de l'ocrelizumab sur la progression confirmée à 3 et 6 mois, une amélioration du test de marche à 25 pieds à 2 ans, une diminution de la charge lésionnelle T2 et de l'atrophie cérébrale à 2 ans. De plus, à 120 semaines, 42.7% des patients traités par ocrelizumab atteignent le critère "non evidence of disease progression", critère composite fondé sur l'absence de dégradation confirmée de l'EDSS, à 3 mois, sur le test de marche et le test des 9 trous (122).

Le laquinimod, étudié chez les patients présentant une SEP de forme RR a montré des résultats divergents concernant le contrôle de l'activité clinique de la maladie mais une efficacité sur la progression confirmée du handicap à 3 et 6 mois et sur l'atrophie cérébrale, suggérant une possible efficacité sur les mécanismes de progression. Ce traitement est donc actuellement en cours d'étude dans les formes progressives de SEP (123,124).

Enfin, le siponimod a été étudié chez les patients en forme SP au cours de l'essai EXPAND avec un effet significatif sur la progression confirmée à 3 mois et à 6 mois (réduite de 20% versus placebo). Un point important dans cette étude est l'efficacité comparable du traitement indépendamment de l'existence ou non de prise de contraste sur l'IRM initiale ou dans les deux années précédentes (125).

Concernant les stratégies neuroprotectrices, plusieurs molécules ont été testées: la lamotrigine, le Dronabinol et la fluoxétine n'ont pas démontré d'efficacité sur la progression clinique et l'évolution de l'atrophie cérébrale et médullaire (126-128).

La simvastatine utilisée à la dose de 80 mg chez les patients en forme SP a démontré une efficacité sur les critères cliniques et radiologiques de progression au cours d'une étude portant sur 140 patients, avec une diminution significative du score EDSS, MSIS-29 et sur l'atrophie cérébrale à 2 ans de traitement (129). Une étude de phase 3 est en cours.

Enfin, la biotine utilisée à forte dose chez les patients en forme progressive de SEP a démontré un effet significatif sur la fonction visuelle au sein d'une étude pilote portant sur 23 patients (130) ainsi que sur la dégradation du handicap dans une étude portant sur 154 patients (131). Une étude à plus grande échelle est actuellement en cours (étude SPI2).

Concernant les stratégies de remyélinisation, trois principales molécules ont été étudiées. les anticorps anti LINGO1, avec des résultats intéressants sur la remyélinisation du nerf optique après la survenue d'une neuropathie optique rétro bulbaire (132). Au cours de l'étude SYNERGY portant sur des patients en forme RR ou SP active, ce traitement n'a pas démontré d'efficacité sur l'amélioration du handicap (133). Toutefois, des analyses post hoc ont démontré une efficacité chez une population particulière de patients jeunes avec faible durée d'évolution de la maladie et de forme RR, aboutissant à la réalisation d'une nouvelle étude en cours (étude Affinity).

La dompéridone a été étudiée au cours d'une étude de phase 2 chez les patients en forme SP avec des résultats intermédiaires positifs sur la progression clinique (134). La phase 2 de cette étude est en cours. Ce traitement serait efficace par le biais de la stimulation de la production de prolactine qui semble avoir un effet remyélinisant sur les études animales.

Enfin, la clemastine, molécule anti histaminique, a montré des résultats intéressants sur la remyélinisation du nerf optique après un épisode de NORB chez les patients en forme RR sans modification toutefois du handicap et des paramètres IRM (135).

Ainsi, la classification de Lublin et Reingold 2013 pourrait avoir un intérêt direct dans la définition de la stratégie thérapeutique à utiliser. En effet, la présence d'une activité clinique ou radiologique incite à la poursuite de traitement à visée anti inflammatoire, comme le cyclophosphamide, le rituximab, l'ocrelizumab ou encore le siponimod en fonction du caractère primaire ou secondaire de la progression. L'absence d'activité mais la présence d'une progression inciterait plutôt à l'utilisation de thérapeutique neuro protectrices ou remyélinisantes. Toutefois, ces stratégies thérapeutiques restent à définir en fonction des prochains résultats des études de phase 3 de ces molécules.

DEUXIÈME PARTIE :
ARTICLE

Introduction

Evolution of multiple sclerosis (MS) varies largely between patients. This evolution is driven by two features which were defined by Lublin *et al.* in 2013: activity and progression (1). Activity is due to a focal inflammation (2). It is clinically defined by the occurrence of relapses, and radiologically defined as the appearance of new T2 or gadolinium-enhancing lesions or as an enlargement of previous T2 lesions on brain and spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) (1,3). Progression is due to a diffuse inflammation and neurodegeneration in the central nervous system and is clinically defined as a progressive neurological worsening for more than six months and independent of relapses (1). It can also be suggested on MRI by different patterns but its definition is only clinical. Those two features are different but can coexist into the same patient. The classification by Lublin and colleagues took that into account and introduced the concept of progressive active multiple sclerosis (PAMS) (1).

The proportion of patients with a PAMS among the patients with a secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and the evolution of this activity during the years of secondary progression are not very well-known. Most of the studies only focused on the clinical activity indeed (4,5) and those which studied the radiological activity did it during a very limited period of time and could not predict its long term evolution (6-12).

Identifying those progressive active patients has an important impact. Some treatments such as Ocrelizumab, Rituximab and Siponimod indeed have shown an efficacy in the progressive MS, especially in patients with a PAMS (13-15).

The primary objective of our observational study was to describe the occurrence of the clinical and radiological activity during the first 15 years of the secondary progressive (SP) phase in the population of MS patients in Lorraine and Haute-Marne (France). Data from the "real life" care were prospectively collected in the *registre lorrain des sclérose en plaques* (ReLSEP). Secondly, we aimed to identify predictive factors for the persistence of signs of activity during the secondary progressive phase. As the screening of activity relies on MRI prescription and clinical accuracy that might change with years, we examined the modalities of the activity detection between 2002 and 2016 and looked for predictive factors for the prescription of an MRI scan during the secondary progressive phase.

Material and methods

Definition of cases and assessment of patients

Patients were identified through the ReLSEP, an exhaustive certified register of MS patients created in 1996. It uses data from multiple sources: neurologists, rehabilitation centers, the French Hospital Information System and the Health Insurance system database (16). 90% of all MS patients in Lorraine were registered in the ReLSEP in 2008 and this proportion had recently increased with the multiplication of its sources (17). All patients with a disease onset posterior to 1996 are registered into the ReLSEP and prospectively followed. Data from prevalent cases in 1996 were also partly collected (retrospectively and prospectively). Data were anonymized and entered into the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) system (18). Data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL n°8493536 and 8493536 bis). All patients gave their informed consent for the recording of their data and for their using for research purposes.

Inclusion criteria were: an initial relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with a remitting phase lasting more than one year, and with a secondary progression at the last evaluation. Diagnosis of RRMS was established according to the Poser criteria up to 2002 (19) before being superseded by the McDonald criteria (20-22). To be included, patients had to present a SPMS with a progression onset arisen between the 1st January 2002 and the 31st December 2012 and their last evaluation had to be posterior to the date of progression onset.

The diagnosis of progression was made by the attending neurologist according to the definition by Lublin and colleagues which was a progressive neurological worsening lasting more than six months and independent of relapses (1). Clinical evaluations frequency was a matter of choice for the treating neurologist, as MRI prescription was.

Data were extracted 2017, September the 7th, but informations were used up to 2016, December the 31st.

Outcomes and variables definitions

We defined the clinical activity as the occurrence of at least one relapse during the year of study. Relapses were defined as the occurrence of new neurological symptoms or as the worsening of previous neurological symptoms lasting more than 24 hours without fever or infection (19,20). All the relapses were diagnosed by the attending neurologist of the patient.

We defined the radiological activity as the appearance of at least one new gadolinium-enhancing lesion and/or a “worsening” on T2 or gadolinium-enhancing imaging on at least one brain or spinal cord MRI carried out during the year of study.

Disability was assessed by neurologists using the Kurtzke EDSS (23). We used in statistical analysis the EDMUS impairment scale-disability status scale (EIS-DSS) which is an evaluation of the irreversible EDSS score translated into whole values (18). The term “EDSS” is used in this paper for reasons of simplification.

Description

We studied outcomes year by year after the progression onset. The first year starts the day of the progression onset, and finishes 365 days after. We firstly studied the evolution of the clinical and of the radiological activity, by describing the proportion of patients with signs of clinical and/or radiological activity at each year after the progression onset. The results are presented as bar graphs. For this description, the patients appear in the graph during all the duration of their follow-up. We studied then signs of radiological activity only among patients who had an MRI during the year. We did the same descriptions but focusing on the occurrence of the first sign of clinical and/or radiological activity after the progression onset. When this event occurred, the patients did not appear anymore in the next years of the graph.

Secondly, these outcomes were studied by calendar years between 2002 and 2016, a year starting at January the 1st, and ending at December the 31st. For this description, we only focused on patients with a progression duration inferior to five years (the first five years were supposed to be the most relevant for activity identification). A patient could appear on the graphs during a maximum of five years.

Analysis

We wanted to identify factors associated with the persistence of activity during the secondary progressive phase. The dependent variable was the occurrence of clinical and/or radiological activity in a given year after the progression onset. We used a random effect mixed multivariate model to account for temporal autocorrelation in a given patient (providing up to 15 years of analysis). Covariates were : sex, age at progression onset (continuous, by year), duration of the relapsing remitting phase (continuous, by year), annualized relapse rate (ARR) during the two first years of the disease (continuous, by unit), the rank of the year after progression onset - the

studied year - (categorical, 14 categories), EDSS at the beginning of the studied year, ARR during the five years prior to the studied year, disease modifying drug at the beginning of the studied year (yes/no), calendar period of the studied year (categorical, three periods of time: [01/01/2002-01/01/2007[; [01/01/2007-01/01/2012[; [01/01/2012-31/12/2015]).

Then we studied the factors associated with the prescription of one or more MRI in a given year after the progression onset (dependent variable). We used a second random effect mixed multivariate model. Covariates were the same as for the first model, except for duration of the remitting phase (not used), and the addition of three other covariates: the occurrence of one or more relapse the year before the studied year (yes/no), the occurrence of one or more sign of radiological activity the year before the studied year (yes/no) and having been referred to a third level care unit neurologist the year before the studied year (yes/no).

Associations were expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95CI), and were considered significant if $p < 0.05$.

Analysis were performed on SAS 9.4 software, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Results

Demographic and clinical data

833 patients with SPMS were followed for a mean time of 8.2 years (standard deviation SD : 3.3 ; Median : 8.0) after the progression onset. Progression occurred after a mean period of 13.1 years of RRMS (SD : 8.1), at an age of 45.6 (SD : 9.5). The mean EDSS at the progression onset was 3.4 (SD : 1.2). All the demographic and clinical data of our population are resumed in the table 1.

Clinical activity during the years of progression

During their follow-up, 43.9% of the patients presented at least one relapse.

The clinical activity was maximum at the first year after the progression onset and concerned 14.8% of the patients. The proportion of patients with clinical activity then decreased during the years of progression (figure 2A) but it was still possible to experiment relapses after a long time of progression (5% of the patients at the tenth year for example).

Characteristics	No:833
Sex: Female, No (%)	594 (71.3)
Death during the follow up: yes, No (%)	48 (5.8)
Age at the disease onset, mean (SD), years	32.4 (9.8)
RR phase	
Duration of the RR phase, mean (SD), years	13.1 (8.1)
Annualized relapse rate during the two first years of the disease, mean (SD)	0.9 (0.6)
Annualized relapse rate during the five years before the progression onset, mean (SD)	0.6 (0.5)
At least one clinical evaluation in university hospital in Nancy: yes, No (%)	351 (42.1)
Disease modifying therapy > 3 months: yes, No (%)	591 (70.9)
Progression onset	
Year of the progression onset	
[01/01/02;01/01/06[: No (%)	325 (39.0)
[01/01/06;01/01/11[: No (%)	404 (48.5)
[01/01/11;31/12/12] : No (%)	104 (12.5)
Age at the progression onset, mean (SD)	45.6 (9.5)
EDSS at the progression onset, mean (SD)	3.4 (1.2)
Disease modifying therapy at the progression onset: yes, No (%)	442 (53.1)
SP Phase	
Duration of the SP phase, mean (SD)	8.2 (3.3)
At least one clinical evaluation in university hospital in Nancy: yes, No (%)	568 (68.2)
Disease modifying therapy > 3 months during the SP phase: yes, No (%)	693 (83.2)

Table 1: Clinical characteristics of our patients.

EDSS: Expanded Disability Status Scale ; SD: Standard Deviation ; No: Numbers
RR: Relapsing Remitting ; SP: Secondary Progressive ; %: Percentage

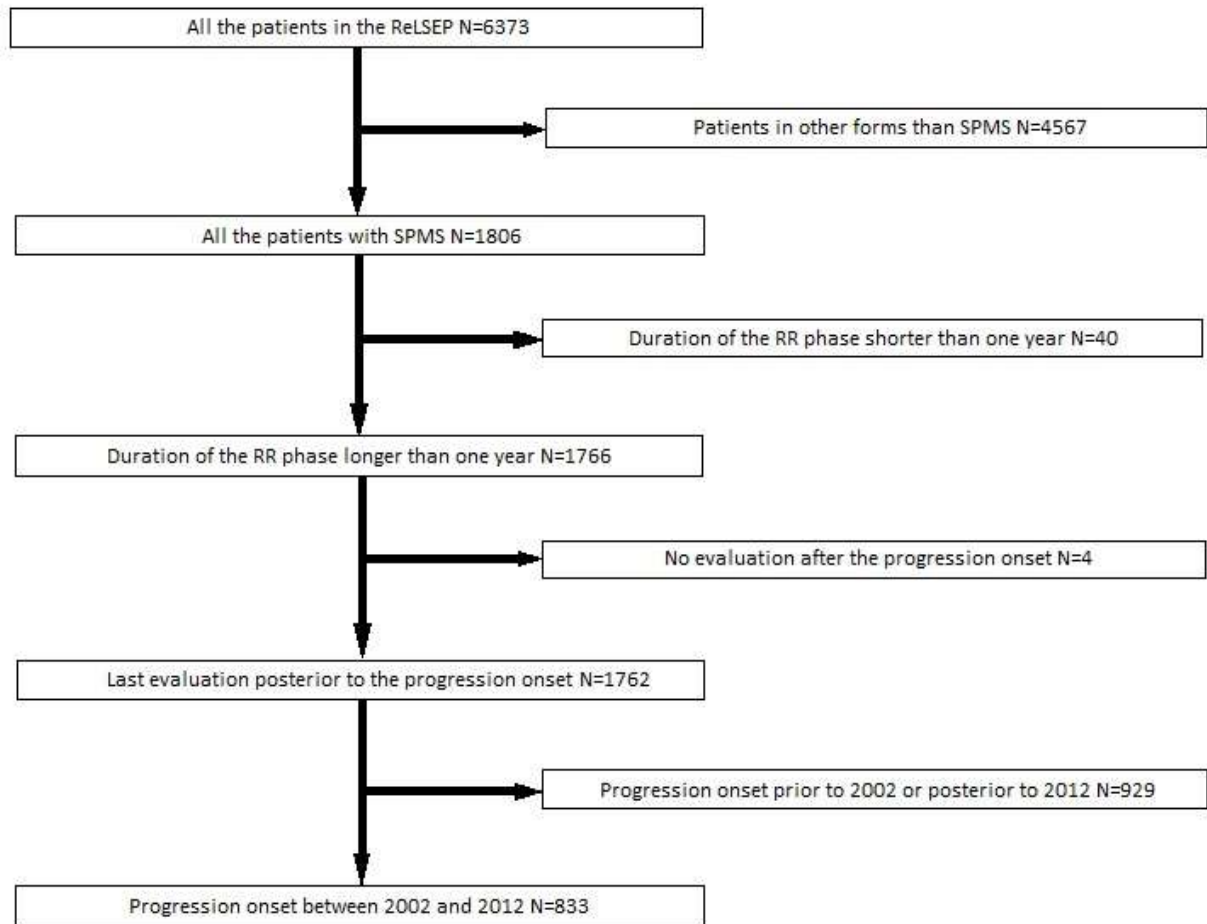


Figure 1: Flow Chart

N: Number of patients ; RR: Relapsing Remitting ; SPMS; Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Radiological activity during the years of progression

84% of the patients performed at least one MRI scan (spinal and/or brain) during the follow-up. The proportion of patients who carried out an MRI decreased during the follow-up (figure 2B). It concerned 40.6% of the patients at the first year of progression, around 20% of the patients between the third and the ninth years and less than 15% of the patients after ten years (except at the twelfth year).

During their follow-up, 42.3% of the patients (including those who did not perform any MRI scan during their follow-up) presented signs of radiological activity.

The radiological activity was maximum at the first year of progression and concerned 16.4% of the patients (40.5% of the patients who carried out an MRI). This proportion then decreased during the follow-up (figure 2B), but some patients had signs of radiological activity after a long time of progression (3.4% of the patients at the eleventh year for example).

Any sign of activity (clinical and/or radiological) during the years of progression

63.6% of the patients presented signs of clinical and/or radiological activity during their follow-up.

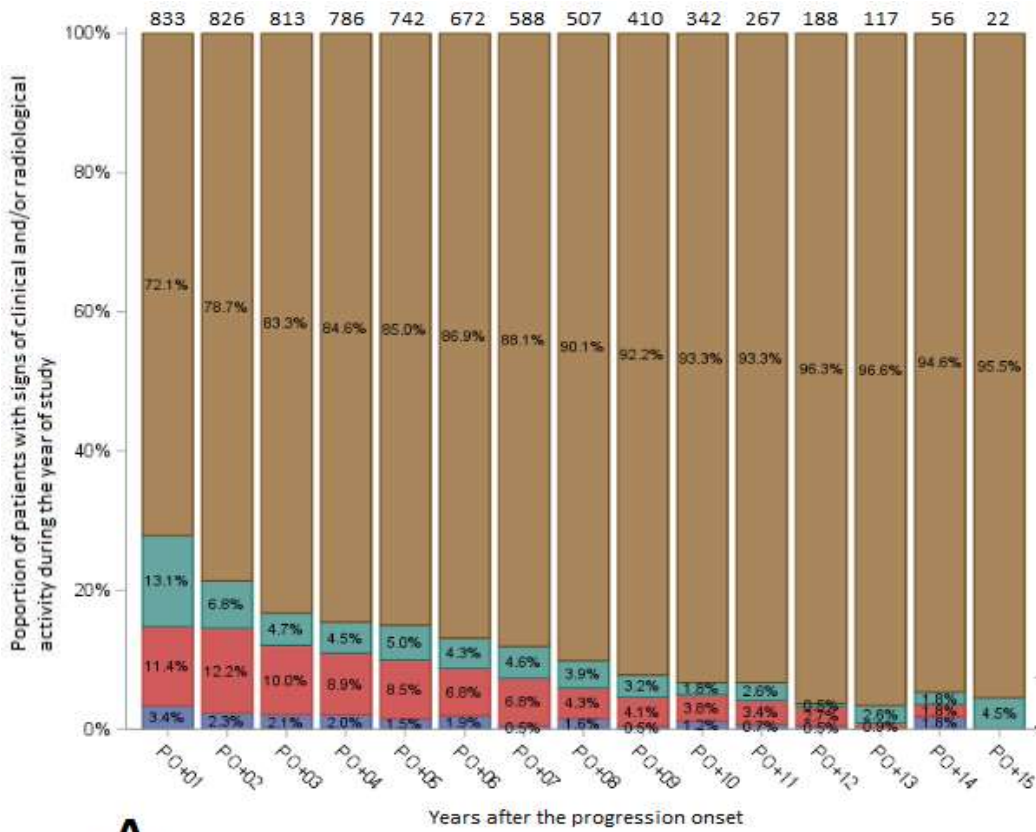
The proportion of patients with signs of clinical and/or radiological activity was maximum at the first year after the progression onset (27.9% of the patients) and then decreased during the years of progression (figure 2A). It was indeed less than 20% between the third and the fifth year, less than 15% between the sixth and the seventh year and less than 10% after eight years of follow-up. It was still possible to present late signs of activity (6.7% of the patients at the eleventh year for example).

The proportion of patients who presented their first sign of activity (clinical and/or radiological) was maximum at the first year of progression (27.9% of the patients) and then decreased during the follow-up (figure 3A). Nevertheless, some patients presented their first sign of activity belatedly, sometimes more than ten years after the onset of progression (4.1% of patients at the tenth year for example).

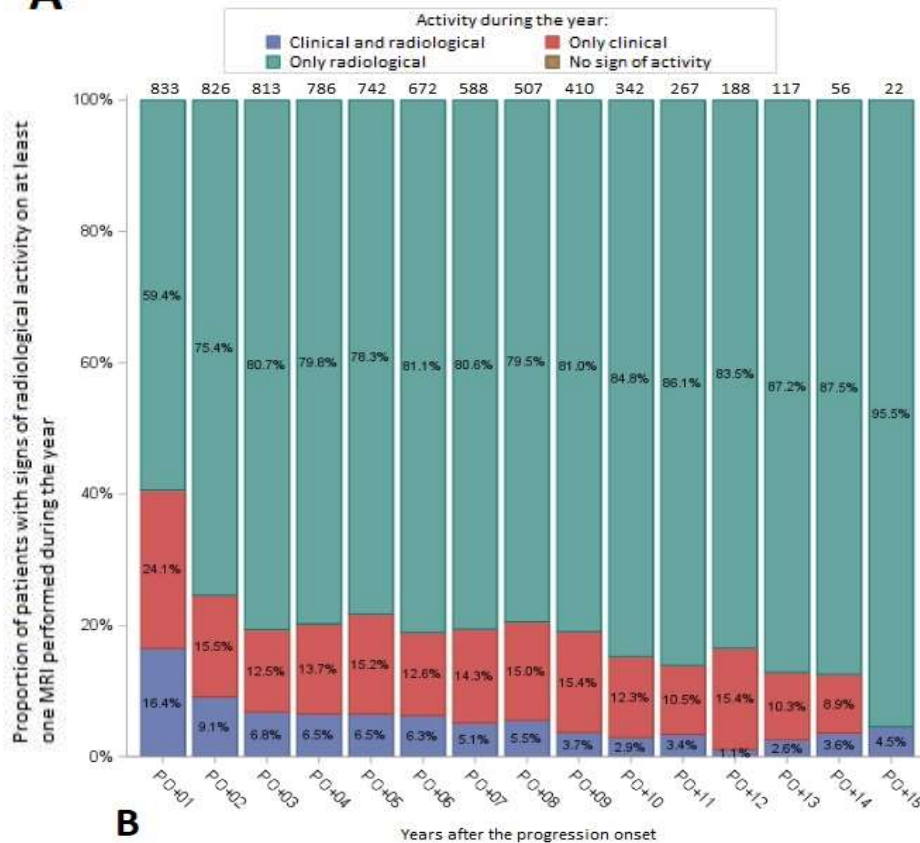
Evolution of activity during the calendar years:

The proportion of patients presenting at least one relapse during the calendar year of study was less than 20% per year between 2002 and 2006, less than 15% between 2007 and 2011 and finally less than 10% between 2012 and 2016 (figure 4A). The detection of clinical activity apparently decreased during the calendar years and especially between 2005 and 2016.

There was an apparent increase in the prescription of MRI between 2002 and 2016, concerning for example 21.4% of the patients in 2002 and 35.4% of them in 2016. This was seemingly associated with a little increase in the detection of the radiological activity during the most recent years (figure 4B).



A

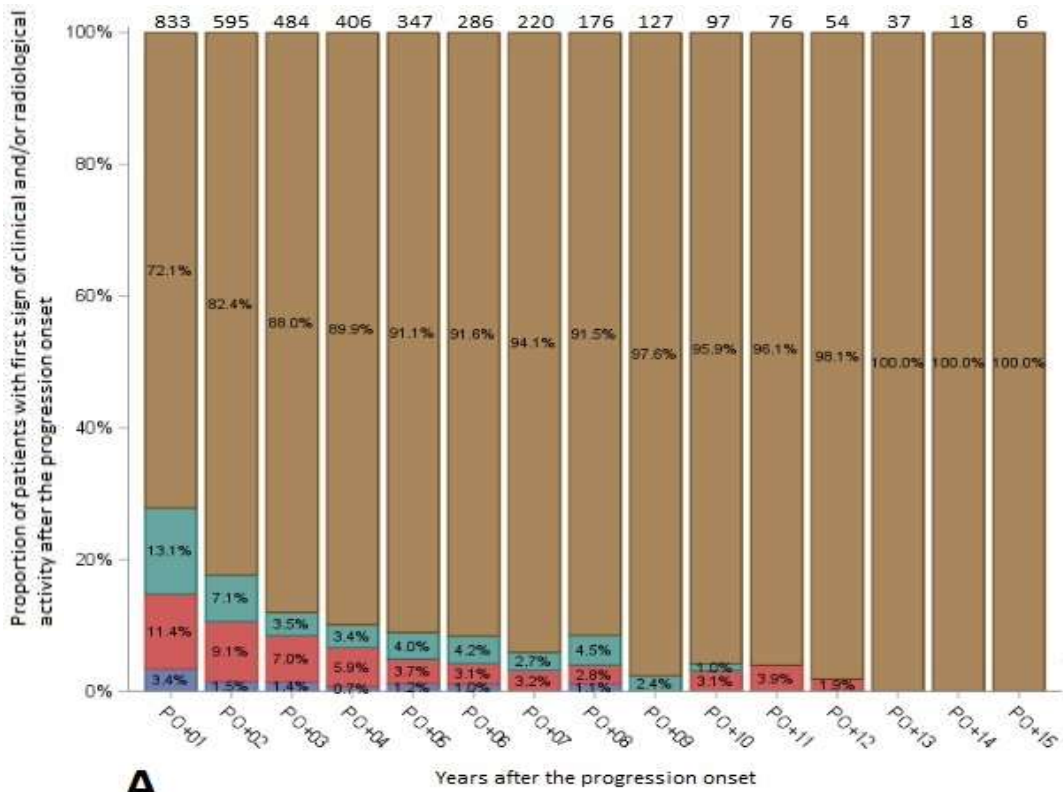


B

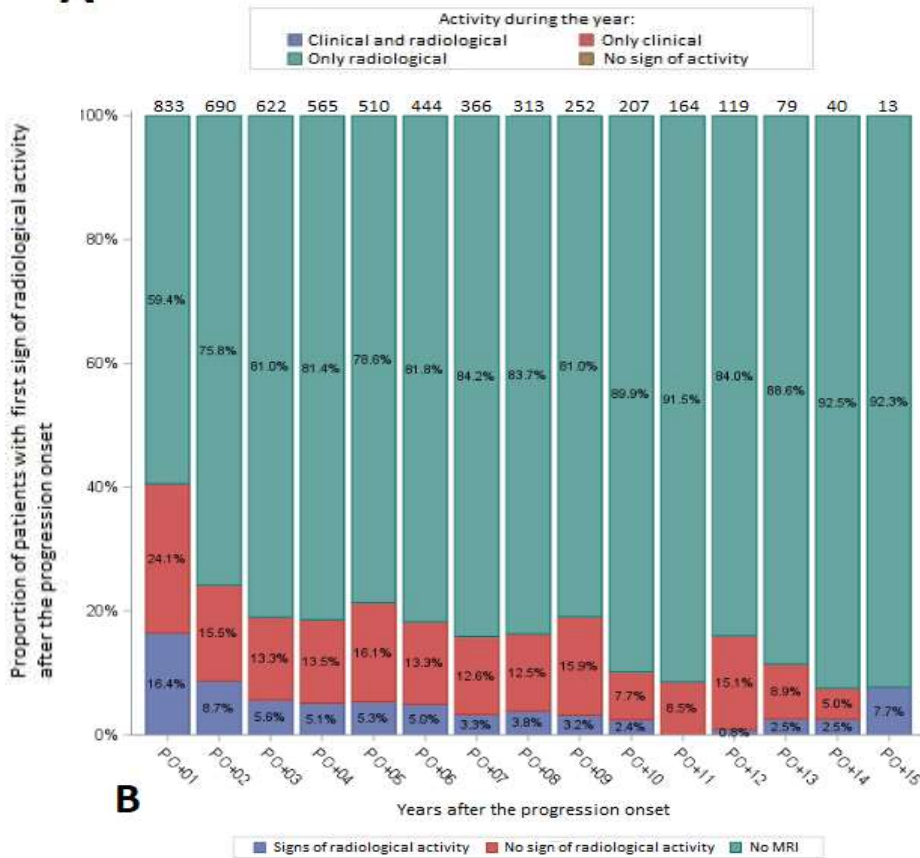
Figure 2: Evolution of the activity during the years of progression (PO= progression onset)

A: Proportion of patients with signs of clinical and/or radiological activity, year by year after the PO

B: Proportion of patients with signs of radiological activity, year by year after the PO



A

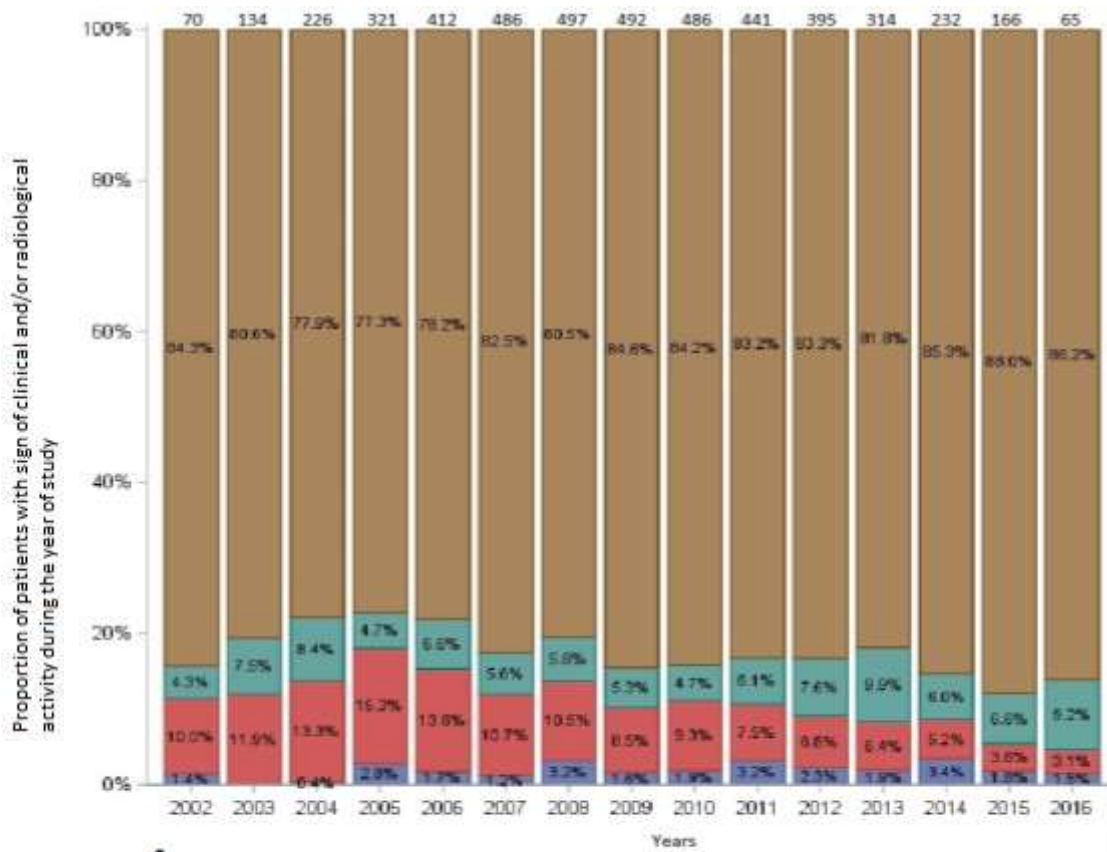


B

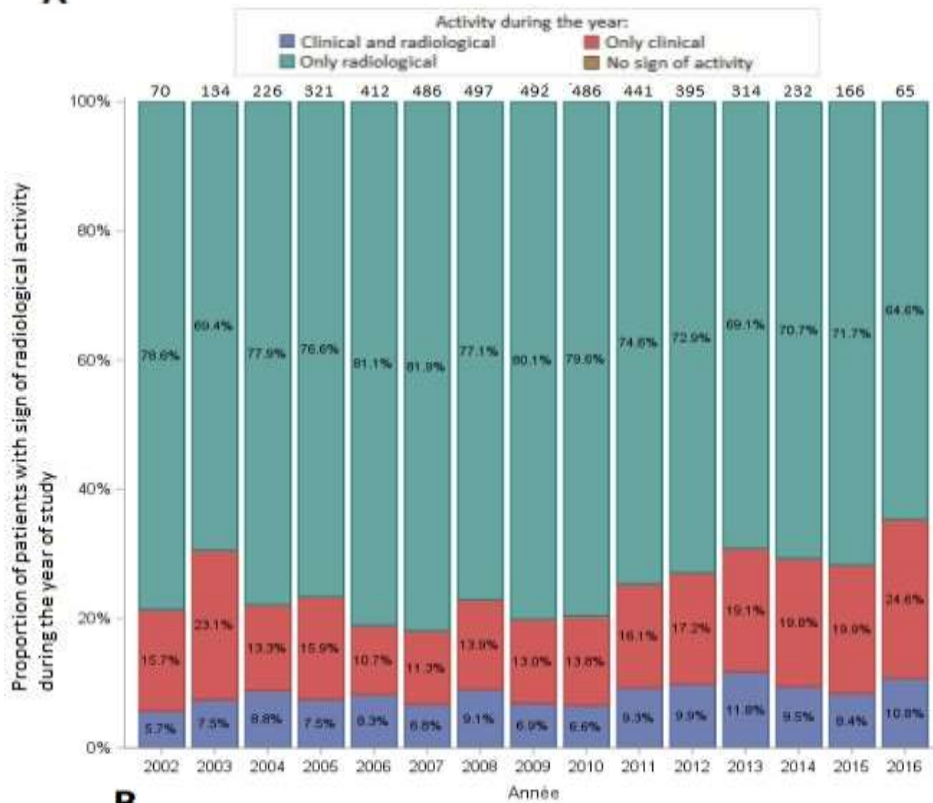
Figure 3: Occurrence of the first sign of activity after the progression onset (PO)

A: Proportion of patients with first sign of clinical and/or radiological activity after the PO.

B: Proportion of patients with first sign of radiological activity after the PO.



A



B

Figure 4: Evolution of the detection of activity between 2002 and 2016

A: Proportion of patients with sign of clinical and/or radiological activity between 2002 and 2016

B: Proportion of patients with sign of radiological activity between 2002 and 2016

Factors associated with persistence of activity during the SP phase

The covariates significantly associated with the persistence of activity during a specific year after the onset of the SP phase were: the age at the progression onset, the EDSS at the beginning of the studied year, the ARR during the five years prior to the studied year and the number of the year after the onset of the progressive phase (table 2). For this one, we compared each year after the progression onset to the first year of progression as a reference. Each year was associated to a lower risk of presenting activity compared to the first one except for the two last years. The OR seemingly decreased at nearly each year after the progression onset (0.57 at the first year, 0.31 at the twelfth for example).

Factors associated with MRI prescription during the SP phase

The independent covariates significantly associated with the prescription of an MRI scan during a specific year of the SP phase were: the age at the progression onset, the EDSS at the beginning of the studied year, the occurrence of at least one relapse during the previous year, signs of radiological activity during the previous year and having consulted a neurologist in university hospital during the year prior to the studied year (table 3). The [2012-2015] period was associated with an increase of the probability of performing a MRI in reference with [2002-2006]. Finally, there was an effect of the rank of the year after the onset of the SP phase, with an apparent decrease of the risk at the second, the third, the tenth and the eleventh years of progression *versus* the first year. This effect was not found for the other years.

Discussion

43.9% of patients with SPMS presented at least one sign of clinical activity during an eight years follow-up after progression onset. If we use the definition of activity proposed by Lublin and colleagues with clinical and radiological components (1), this proportion increased from 43.9% to 63.6%. This activity was especially marked during the first years of progression and then apparently decreased, but late signs of clinical or radiological activity may exist up to 15 years (the maximal follow-up) after the onset of progression. Some patients had their first sign of activity as late as 12 years after the onset of the SP phase.

The collection of the clinical data was exhaustive. Indeed, all the relapses reported by the patients and validated or diagnosed by the neurologists were collected into the EDMUS database. We found that the proportion of patients with relapses decreased during the calendar years.

Covariates	Odds Ratio	95% confidence interval	p
Year after the progression onset, ref: PO+1			<0.0001
• PO+2	0.57	0.46-0.70	
• PO+3	0.53	0.42-0.66	
• PO+4	0.48	0.38-0.62	
• PO+5	0.51	0.39-0.66	
• PO+6	0.48	0.36-0.65	
• PO+7	0.54	0.39-0.76	
• PO+8	0.48	0.33-0.70	
• PO+9	0.43	0.27-0.68	
• PO+10	0.35	0.20-0.63	
• PO+11	0.36	0.18-0.72	
• PO+12	0.31	0.12-0.79	
• PO+13	0.05	<0.001-26.03	
• PO+14	0.29	0.04-2.31	
Calendar period, ref: [2002-2006]			0.7454
• [2007-2011]	0.94	0.80-1.11	
• [2012-2015]	0.98	0.79-1.20	
Age at PO, per one more year	0.98	0.98-0.99	<0.0001
EDSS at the beginning of the studied year, per one more unit	0.93	0.88-0.98	0.004
Duration of the RR phase, per one more year	1	0.99-1	0.3679
Sex, ref: male	1.11	0.96-1.29	0.1531
ARR during the 5 years previous to the studied year, per one more 10⁻¹ unit	1.15	1.13-1.16	<0.0001
ARR during the 2 first years of the RR phase, per one more unit	0.97	0.87-1.08	0.5952
Treatment during the studied year, ref: no	0.931	0.82-1.06	0.2926

Table 2: Factors associated with signs of activity during the SP phase (dependent variable), random effect mixed multivariate model

ARR: Annualized Relapse Rate ; EDSS: Expanded Disability Status Scale

PO:Progression Onset ; PO+n: year n after the progression onset ;

Ref: Reference RR: Relapsing ; Remitting ; SP: Secondary Progressive

Covariates	Odds Ratio	95% confidence interval	p
Year after the progression onset, ref: PO+1			<0.0001
• PO+2	0.47	0.38-0.58	
• PO+3	0.77	0.59-0.99	
• PO+4	0.82	0.63-1.07	
• PO+5	0.86	0.65-1.13	
• PO+6	0.76	0.57-1.03	
• PO+7	0.75	0.55-1.02	
• PO+8	0.81	0.59-1.12	
• PO+9	0.73	0.51-1.05	
• PO+10	0.61	0.41-0.92	
• PO+11	0.45	0.27-0.76	
• PO+12	0.78	0.49-1.26	
• PO+13	0.54	0.25-1.17	
• PO+14	0.88	0.37-2.08	
Calendar period, ref: [2002-2006]			<0.0001
• [2007-2011]	1.10	0.92-1.32	
• [2012-2015]	1.77	1.43-2.19	
Age at PO, per one more year	0.99	0.98-0.996	0.0010
EDSS at the beginning of the studied year, per one more unit	0.79	0.76-0.83	<0.0001
Sex, ref: male	1.04	0.91-1.18	0.5842
ARR during the 5 years previous to the studied year, per one more 10 ⁻¹ unit	0.98	0.96-1.00	0.0857
ARR during the 2 first years of the RR phase, per one more unit	1.03	0.93-1.14	0.5712
Treatment during the studied year, ref: no	0.93	0.82-1.05	0.2315
One relapse during the year previous to the studied year, ref: no	2.23	1.88-2.66	<0.0001
Radiological activity during the year previous to the studied year, ref: no	1.67	1.41-1.97	<0.0001
Visit in university hospital the year previous to the studied year, ref: no	1.36	1.19-1.56	<0.0001

Table 3: Factors associated with prescription of MRI during the SP phase (dependent variable), random effect mixed multivariate model

ARR: Annualized Relapse Rate ; EDSS: Expanded Disability Status Scale

PO: Progression Onset ; PO+n: year *n* after the progression onset ; RR: Relapsing Remitting

SP: Secondary Progressive.

This could be due to an increase in the prescription of anti-inflammatory drugs during the last years or to a better detection of patients with a secondary progression without relapses which leads to an artificial decrease of patients with signs of clinical activity.

42.3% of patients presented at least one sign of radiological activity during their follow-up. Of course, this proportion directly relies on the MRI prescription, which concerned 84% of our patients and less than 25% of them at each year (except at the first year). This prescription was done in “real life” condition and could be explained by two main reasons: the suspicion of radiological activity or systematic follow-up. The second analysis found that those having performed an MRI scan were patients with greater risk to present activity: a young age at progression onset and a low EDSS were associated with this outcome. In the first analysis, these covariates were also associated with the occurrence of activity. This indicates a bias toward the use of MRI as a confirmation tool of activity. This is also proved by the association between MRI testing and presence of clinical or radiological activity during the previous year. Interestingly, these associations exceeded the effect of the duration of the progressive phase which was not clearly associated with performing MRI: from year four after PO, we found no modification of susceptibility to perform a MRI in reference with the first year of progression (except for the year ten and eleven) despite the highest frequency of MRI during this first year (40.5% of patients). During the second, the third, the tenth and the eleventh years of progression however, performing a MRI was less usual in reference with the first year, maybe due to the “regression to the mean” effect. MRI scans frequency was lower, because having been tested during a year might preclude further investigations during the following years. Finally, the use of MRI strongly depends on physicians practices and material resources, with a highest probability of being scanned in the most recent calendar years (2012-2015). This was also illustrated on graphs (focusing on patients with a duration of SPMS lower than five years) with MRI scans more frequent during the most recent years (no more than 20% of patients during the early 2000’s, almost 30% of patient during the 2010’s).

The use of a criterion combining both clinical and radiological activity enabled the diagnosis of 63.6% of patients with a PAMS, which is 20% more than studying these two activities separately. Finally, between 0.5% and 13.1% of the patients per year presented signs of isolated radiological activity, whatever the reason of the MRI prescription. Those results support strongly the importance of a follow-up combining both clinical and radiological evaluation.

Our results are similar to those from the other French cohort concerning the clinical activity with a proportion of 35% of patients in secondary progressive phase presenting relapses during

a median follow up of 14.3 years (5) and slightly superior to those of the cohort from the Mayo Clinic (29,5% of the patients) (4). Populations were similar in terms of sex, age at disease onset and EDSS at progression onset but patients from Renne were a little younger at the onset of progression (40.4) than patients from our cohort (45.6) and from the Mayo Clinic (44.8). Patients from the Mayo Clinic were less frequently treated by disease modifying treatment during their SP phase (41%) than our patients (83.2%) and those from Renne (80%).

In our study, we could describe the activity with its clinical and radiological components whereas the studies of Renne and the Mayo Clinic only focused on relapses (4,5). This point is striking because the study of the isolated clinical activity underestimates the global activity of the disease. Indeed, the plaques have to occur into functional areas of the central nervous system to be symptomatic so the radiological activity is more frequent than the clinical activity (24).

The activity basically predominates during the first years after the progression onset and then apparently decreased during the years of progression. It was the case for the clinical and for the radiological activity. An important strength of our study was the duration of the follow up (a median time of 8 years), which allowed us to describe the long term evolution of the clinical and especially of the radiological activity. Similar results were found in the Renne's cohort with a decrease of 45% of the ARR every five years of progression (5) and in the Mayo Clinic's cohort, where 91.6% of the relapses occurred during the five first years of progression (4). Decrease of relapse frequency with age is known in patients with relapsing-onset MS (25,26). We could not compare the evolution of the radiological activity to other study because the only one who studied that did it during a very short time.

Some patients presented late signs of activity: during the tenth year, 5% of patients presented clinical activity and 2.9% had radiological activity for example. This late activity could sometimes be the first after the progression onset: 4.1% of the patients presented their first sign of clinical and/or radiological during the tenth year for example. Even if this late activity concerned a minority of our patients, it highlights the importance of a prolonged and regular follow up of our patients.

We aimed to identify the factors associated with the persistence of signs of activity during the secondary progressive phase, by using a random effect mixed multivariate model. We used this kind of model to account for temporal autocorrelation. There was an important effect of the rank of the studied year on the probability to present activity (OR between 0.31 and 0.57) with a global decrease of this risk over the years in reference with the first year of progression (except for the two last years which ORs were not significant). This is in accordance with the decrease of the activity found in graphs of the descriptive step of our study. There was a modest effect of the EDSS with a decrease of the risk to present activity with the increase of the EDSS at the beginning of the studied year. This was probably due to the fact that patients with high EDSS have a predominant progression and more neurodegeneration than focal inflammation (27). Being treated during the year was not significantly associated with presenting activity, maybe because an important part of our population was given a disease modifying therapy (83.2% of the patients), or because of the “double direction” of the association treatment-activity : patients might be treated because of activity, and treatment might preclude activity. The effect of ARR during the two first years of the disease was not significant whereas the ARR during the five years prior to the considered year was. Some studies demonstrated that onset of progression or advanced disability levels were also associated with the early relapses (28). Other studies weakened this association, with a vanishing of this effect if the disease duration increases (29). Activity during progression may be independent of early factors and driven by more recent characteristics. Some studies focusing on the short term evolution of the radiological activity in SPMS patients showed that the presence of gadolinium enhancing lesions in the first MRI and the clinical activity during the two previous years were predictive factors for the presence of radiological activity during the follow up (6,10,12). Age at progression onset modified the risk of activity (the oldest the patient, the less probable activity was). This was found in the other French study (5) and in previous works where relapse probability decreases with age (25,29). We did not add the age at the studied year in the model, because this variable was collinear with age at progression onset and the rank of the studied year related to progression onset. The factor “sex” was not significantly associated with the outcome.

An important force of this study is the size of our cohort and the prolonged follow-up. For example, 342 patients were still followed at the tenth year of progression, including 97 patients without previous signs of activity and susceptible to present their first activity. Our cohort is representative of the patients presenting a SPMS in Lorraine with an onset of progression arisen between 2002 and 2012, because of the relative exhaustivity of the ReLSEP on prevalent and incident cases between those dates (more recent cases with progression onset might not be collected yet). We have limited cases to those with progression onset posterior to 2002 in order to limit a possible “period effect” on the detection of activity and in order to have quality data with a prospective collection. Indeed, the ReLSEP was created in 1996 and an important effort was made from 2002 to identify the incident cases of MS and to collect data about the evolution of the disease (relapses, secondary progression, radiological activity) because of the creation of the LORSEP (*Réseau Lorrain pour la prise en charge de la Sclérose en Plaques*), the “task force” of neurologists involved in MS care and likely to collect cases in the registry, and because of the beginning of use of interferons.

Our study presents some limits. Collection of data didn’t allow us to know the mean rythme of clinical evaluation. The detection of activity indeed relies on the accuracy of the follow-up.

An important proportion of patients were censored during the follow up (811 patients). Censored patients from year to year were mainly those with maximal possible follow-up at their last evaluation (432) rather than lost of follow-up patients and having had their last evaluation before their maximal possible follow-up (379) (see supplementary table). That was especially the case after six years of progression. The “missing” follow-up was quite short, inferior to four years generally. We can hypothesize that these lost patients are those with lowest clinical activity and that this induced an overestimate of the proportion of patients with clinical activity during the last years.

The proportion of patients with radiological activity could probably have been greater if MRI prescription was systematic. Moreover, it was possible to miss new lesions because of the absence of injection of gadolinium or because of the difficulty to detect a new T2 lesion in some patients with an important T2 volume lesion. Furthermore, the definition of the radiological activity is complex and includes enlargement of previous T2 lesions (1), which is difficult to detect and probably not systematically searched by radiologists and neurologists.

	PO+1	PO+2	PO+3	PO+4	PO+5	PO+6	PO+7	PO+8
N of patients at the beginning of the year	833	826	813	786	742	672	588	507
N of censored patients during the year	7	13	27	44	70	84	81	97
Maximal duration of the follow-up	0	1	3	13	35	35	51	55
Lost to follow-up patients (% among patients available during the year)	7 (0.8)	12 (1.5)	24 (3)	31 (3.9)	35 (4.7)	49 (7.3)	30 (5.1)	42 (8.3)
Missed duration of follow up, years Mean (SD)	10.37 (2.3)	6.67 (2.4)	6.59 (3.3)	2.83 (2.4)	3.96 (2.8)	3.29 (2.2)	3.29 (2.1)	2.92 (1.8)

	PO+9	PO+10	PO+11	PO+12	PO+13	PO+14	PO+15
N of patients at the beginning of the year	410	342	267	188	117	56	22
N of censored patients during the year	68	75	79	71	61	34	
Maximal duration of the follow-up	43	37	41	49	42	27	0
Lost to follow-up patients (% among patients available during the year)	25 (6.1)	38 (11.1)	38 (14.2)	22 (11.7)	19 (16.2)	7 (12.5)	
Missed duration of follow up, years Mean (SD)	2.61 (1.4)	2.41 (1.3)	1.94 (0.8)	1.62 (0.6)	1.71 (0.4)	1.24 (0.3)	

Supplementary table: Censored patients at each year after the progression onset

N: Number of patients ; %: Percentage ; SD: Standard Deviation

For all those reasons, we could not pretend to be exhaustive in the detection of the radiological activity. 84% of the patients carried out an MRI scan and the rhythm of this prescription was chosen by the attending neurologist in “real life” condition, depending on different factors as we shown in the second analysis. Patients who performed MRI were those with the highest probability of presenting radiological activity.

This induced an overestimation of patients with radiological activity among those who performed MRI. All these limits are justified by the goal of our study, which was the detection of patients with PAMS in real life condition.

Conclusion

There is an important overlap between the activity and the progression during the fifteen first years after the progression onset. Even if this activity predominates at the beginning of the progressive phase, it was possible to present late signs of activity. This highlights the importance of a prolonged follow up of our patients combining clinical and radiological evaluation. Studies with systematic evaluations by MRI (each year for instance) of patients in the SP phase could help estimate the extent of the “infraclinical” activity.

References

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;**83**(3):278–86.
2. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*. 2000 Jun;**47**(6):707–17.
3. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003 Feb 25;**60**(4):640–6
4. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, *et al.* Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jan 6;**84**(1):81–8.
5. Ahrweiller, K *et al.* Relapses in patients with secondary progressive MS: a matter of disease duration or age? 7th JointECTRIMS-ECTRIMS Meeting, 2017, Paris
6. Tubridy N, Coles AJ, Molyneux P, Compston DA, Barkhof F, Thompson AJ, *et al.* Secondary progressive multiple sclerosis: the relationship between short-term MRI activity and clinical features. *Brain*. 1998 Feb;**121** (Pt 2):225–31.
7. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, Barker GJ, Miller DH, McDonald WI, *et al.* MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jan;**60**(1):15–9.

8. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, *et al.* Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1991 Jan;**29**(1):53–62.
9. Massimo Filippi, Paolo Rossi, Adriana Campi, Bruno Colombo, Clodoaldo Pereira, and Giancarlo Comi. Serial Contrast-Enhanced MR in Patients with Multiple Sclerosis and Varying Levels of Disability. *AJNR Am J Neuroradiol* **18**:1549–1556, September 1997
10. Molyneux PD, Filippi M, Barkhof F, Gasperini C, Yousry TA, Truyen L, *et al.* Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1998 Mar;**43**(3):332–9.
11. Tubridy N, Ader HJ, Barkhof F, Thompson AJ, Miller DH. Exploratory treatment trials in multiple sclerosis using MRI: sample size calculations for relapsing-remitting and secondary progressive subgroups using placebo controlled parallel groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Jan;**64**(1):50–5.
12. Zhao Y, Petkau AJ, Traboulsee A, Riddehough A, Li DKB. Does MRI lesion activity regress in secondary progressive multiple sclerosis? *Mult Scler.* 2010 Apr;**16**(4):434–42.
13. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 19;**376**(3):209–20.
14. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, *et al.* Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009 Oct;**66**(4):460–71.
15. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet.* 2018 March 31;**391**(10127):1263–73.
16. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, for the LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology.* 2008 Sep 1;**15**(9):916–21.
17. 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.* 2012 Sep;**18**(9):1244–50.
18. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Aug;**55**(8):671–6

19. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar 1;**13**(3):227–31.
20. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;**50**(1):121–7.
21. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol.* 2005 Dec 1;**58**(6):840–6
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;**69**(2):292–302.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;**33**(11):1444–52.
24. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol.* 2002 Jun;**15**(3):239–45.
25. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Trojano M, Izquierdo G, *et al.* Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain.* 2013 Dec;**136**(Pt 12):3609–17.
26. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 16;**343**(20):1430–8.
27. Basha M a. A, *et al.* Does MR spectroscopy of normal-appearing cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis have diagnostic value in assessing disease progression? A prospective comparative analysis. *Clin Radiol.* 2018 May **28**;
28. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, *et al.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010 Jul;**133**(Pt 7):1914–29.
29. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Dec;**79**(12):1368–74.

TROISIÈME PARTIE :
CONCLUSION

Nous avons montré dans cette étude qu'il existe au cours de la forme secondaire progressive un important recouvrement des phénomènes d'activité et de progression, ceci au moins pendant les quinze premières années suivant le début de la progression. En effet, 63.6% de nos patients ont présenté au moins une fois des signes d'activité clinique et/ou radiologique au cours de leur suivi médian de 8 ans en forme progressive. La proportion de ces patients progressifs actifs reste possiblement sous-estimée, notamment sur le plan radiologique, du fait du caractère en vie réelle de cette étude et de l'absence d'exhaustivité dans la prescription de l'IRM. Néanmoins, 84% de nos patients ont bénéficié d'au moins une IRM au cours de leur suivi. Nos résultats illustrent la dernière classification de Lublin (1) qui met en avant l'absence d'exclusivité des phénomènes d'activité et de progression chez les patients en forme secondaire progressive de la maladie.

Cette activité prédomine au cours des premières années de progression puis diminue au cours des années de suivi en forme progressive, tant sur le plan clinique que radiologique, comme l'ont montré notre étude descriptive ainsi que nos analyses. Ceci corrobore les résultats des études anatomo-pathologiques dans lesquelles il a été décrit une diminution du nombre de plaques actives dans les formes tardives de SEP au profit d'une inflammation plus diffuse du système nerveux central au niveau méningé, cortical, à la périphérie des plaques (plaques de progression lente) et au sein de la substance blanche d'apparence normale, associée à des phénomènes neurodégénératifs (31,52).

Notre étude met en avant l'intérêt d'un suivi combinant à la fois une évaluation clinique et radiologique de nos patients puisque chaque année, entre 0.5 et 13.1% d'entre eux présentent une activité uniquement diagnostiquée par l'IRM encéphalique ou médullaire et que la recherche de cette activité infraclinique permet de diagnostiquer 20% de patients actifs supplémentaires comparativement à un suivi clinique seul.

Lublin *et al.* préconisent dans leur dernière classification un suivi clinique au minimum annuel à la recherche de poussées. Il n'y a toutefois actuellement pas de recommandations officielles concernant le rythme de suivi radiologique de nos patients en forme secondaire progressive.

Nous avons démontré dans cette étude qu'un patient est plus à risque de présenter des signes d'activité clinique ou radiologique au cours d'une année donnée si son score EDSS est faible au cours de cette année, s'il a déjà présenté des poussées au cours des cinq années précédentes, s'il est plus jeune au début de sa progression et que ce risque diminue avec les années de progression. L'identification de ces facteurs pronostiques pourrait aider le clinicien à déterminer le rythme de suivi clinique, mais surtout radiologique adapté à chaque patient afin d'une part de diagnostiquer au mieux cette activité et d'autre part de permettre une plus grande rentabilité dans la prescription de l'IRM.

La prise en charge thérapeutique des patients en forme secondaire progressive était encore récemment limitée. Trois axes de prise en charge thérapeutiques sont actuellement en cours de développement pour ces patients: les thérapeutiques anti-inflammatoires, neuro-protectrices et remyélinisantes. Les stratégies remyélinisantes et neuro-protectrices n'en sont pour le moment qu'au stade de recherche, exceptée la biotine utilisée en ATU. Concernant les thérapeutiques anti-inflammatoires, le cyclophosphamide (121), le rituximab (104) et plus récemment l'ocrelizumab (122) et le siponimod (125) ont démontré une efficacité chez les patients en forme progressive, en particulier chez ceux présentant des signes d'activité.

Il reste toutefois à déterminer l'impact de cette activité sur l'évolution du handicap et sur l'évolution à court et à long terme de la maladie. Il a en effet été démontré que la survenue de poussées au cours de la progression secondaire n'influence pas l'évolution du handicap (100). L'étude de la cohorte rennaise a également démontré quant à elle que seules les poussées des cinq premières années après le début de la progression ont un impact sur le handicap. Enfin, nous ne connaissons pas actuellement l'impact d'une activité infra clinique diagnostiquée uniquement par l'IRM. Des études complémentaires devraient être réalisées afin de déterminer l'impact de cette activité, notamment tardive et infra-clinique, sur l'évolution naturelle de la maladie et déterminer ainsi jusque dans quel délai après le début de la progression la détection de cette activité justifie l'instauration d'un traitement de fond anti-inflammatoire, ainsi que pour quelle durée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Foulon S, Maura G, Alla F, Debouverie M, Moreau T, *et al.* Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *Journal of Neurology*. 2017 Jun;**264**(6):1185–92.
2. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Despalins R, Rollot F, *et al.* National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 Aug;**18**(8):1108–15.
3. Debouverie M. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009 Nov;**286**(1–2):14–7.
4. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, *et al.* Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010 Jul;**133**(7):1889–99.
5. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 Dec 18;**78**(7):707–9.
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016 Jan;**172**(1):3–13.
7. M. Christian Confavreux, *et al.* Change of Demographic Data over time in Multiple Sclerosis. The Lyon Multiple Sclerosis Cohort Experience. *Multiple Sclerosis Journal* 14
8. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*. 2015 Mar;**14**(3):263–73.
9. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996 Apr 1;**46**(4):907–11.
10. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*. 1980;**103**(2):281–300.
11. Debouverie M, Louis S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. Multiple sclerosis with a progressive course from onset in Lorraine-Eastern France. *Journal of Neurology*. 2007 Oct;**254**(10):1370–5.

12. Binquet C, Quantin C, Le Teuff G, Pagliano JF, Abrahamowicz M, Moreau T. The Prognostic Value of Initial Relapses on the Evolution of Disability in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2006;**27**(1):45–54.
13. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993;**116**(1):117–34.
14. Tremlett, H. *et al.* Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *Journal of Neurology*. 2009 Mar;**256**(3):374–81.
15. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010 Sep 1;**81**(9):1039–43.
16. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003 Feb;**206**(2):135–7.
17. Koch M, De Keyser J, Tremlett H. Timing of birth and disease progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008 Jul;**14**(6):793–8.
18. Minderhoud JM, Hoeven JH, Prange AJA. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis: Results of an epidemiological study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1988 Jul;**78**(1):10–5.
19. Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, *et al.* Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Mar 6;**68**(10):779–81.
20. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Progression in multiple sclerosis: Further evidence of an age dependent process. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007 Apr;**255**(1–2):35–41.
21. Tremlett H, Yinshan Zhao null, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Apr;**14**(3):314–24.
22. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Oct;**20**(12):1654–7.

23. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011 Feb;**69**(2):292–302.
24. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, *et al.* MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2007 Aug;**6**(8):677–86.
25. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;**17**(2):162–73.
26. Lorscheider J, *et al.* Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016 Sep;**139**(9):2395–405.
27. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC Neurologie*.
28. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Izquierdo G, *et al.* Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Oct;**20**(11):1511–22.
29. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of Demyelinating Diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2012 Feb 28;**7**(1):185–217.
30. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*. 2000 Jun;**47**(6):707–17.
31. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, *et al.* Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque: Dynamic Nature of MS Plaque. *Annals of Neurology*. 2015 Nov;**78**(5):710–21.
32. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003 Dec;**9**(6):540–9.
33. Chari DM. Remyelination In Multiple Sclerosis. *In: International Review of Neurobiology* . **79**, p. 589–620.
34. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, *et al.* Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006 Jun 9;**129**(12):3165–72.

35. Bitsch A. Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000 Jun 1;**123**(6):1174–83.
36. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998 Jan 29;**338**(5):278–85.
37. Bjartmar C, Wujek J., Trapp B. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003 Feb;**206**(2):165–71.
38. Meier DS, Guttman CRG. Time-series analysis of MRI intensity patterns in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2003 Oct;**20**(2):1193–209.
39. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003 Feb 25;**60**(4):640–6.
40. Sahraian MA, *et al*. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations: Black holes in MS. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009 Dec 10;**122**(1):1–8.
41. Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST, Nauta JJ, Tas MW, Valk J, *et al*. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *American Journal of Roentgenology*. 1992 Nov;**159**(5):1041–7.
42. Filippi M, Rocca MA, Martino G, Horsfield MA, Comi G. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1998 Jun;**43**(6):809–14.
43. Tartaglia MC, Narayanan S, De Stefano N, Arnaoutelis R, Antel SB, Francis SJ, *et al*. Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2002 Oct 1;**249**(10):1382–90.
44. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006 Mar 1;**129**(3):606–16.
45. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008 Dec;**7**(12):1139–51.
46. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Mol Diag Ther*. 2002 Jul 1;**16**(7):445–55.

47. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, *et al.* The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015 Mar;**21**(3):305–17.
48. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston D a. S. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999 Nov 1;**246**(11):1027–32.
49. Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, *et al.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler*. 1999 Dec;**5**(6):428–31.
50. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;**33**(11):1444–52.
51. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, *et al.* Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May;**122** (Pt 5):871–82.
52. Prineas JW, Kwon EE, Cho E-S, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, *et al.* Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001 Nov;**50**(5):646–57.
53. Allen IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1979 Mar;**41**(1):81–91.
54. Allen IV, McQuaid S, Mirakhur M, Nevin G. Pathological abnormalities in the normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001 Apr 1;**22**(2):141–4.
55. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, *et al.* Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Nov;**128**(Pt 11):2705–12.
56. Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008 Sep;**7**(9):841–51.
57. Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009 Feb 1;**80**(2):182–7.

58. Bø L, *et al.* Demyelination in the Cerebral Cortex of Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2003 Jul;**62**(7):723–32.
59. Peterson JW. **et al.** Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions: Cortical Lesions in MS. *Annals of Neurology*. 2001 Sep;**50**(3):389–400.
60. Bø L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mørk SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003 Aug;**9**(4):323–31.
61. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of Ectopic B-cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*. 2004 Apr 1;**14**(2):164–74.
62. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, *et al.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;**130**(Pt 4):1089–104.
63. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, *et al.* A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Oct;**68**(4):477–93.
64. Kooi E-J, Geurts JJG, van Horssen J, Bø L, van der Valk P. Meningeal inflammation is not associated with cortical demyelination in chronic multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Sep;**68**(9):1021–8.
65. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1997 Mar;**120** (Pt 3):393–9.
66. Rawes J, Calabrese V, Khan O, DeVries G. Antibodies to the axolemma-enriched fraction in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Multiple Sclerosis Journal*. 1997 Dec;**3**(6):363–9.
67. Gibbons HM, Dragunow M. Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide. *Brain Research*. 2006 Apr;**1084**(1):1–15.
68. Waxman SG. Acquired channelopathies in nerve injury and MS. *Neurology*. 2001 Jun 26;**56**(12):1621–7.
69. Mahad DJ, Ziabreva I, Campbell G, Lax N, White K, Hanson PS, *et al.* Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 May;**132**(Pt 5):1161–74.

70. Stagi M, Gorlovoy P, Larionov S, Takahashi K, Neumann H. Unloading kinesin transported cargoes from the tubulin track via the inflammatory c-Jun N-terminal kinase pathway. *FASEB J*. 2006 Dec;**20**(14):2573–5.
71. DeLuca GC. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Apr 13;**129**(6):1507–16.
72. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, Ron M, Golay X, Wheeler-Kingshott C, *et al*. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Sep;**83**(9):877–82.
73. Seewann A, Kooi E-J, Roosendaal SD, Pouwels PJW, Wattjes MP, van der Valk P, *et al*. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology*. 2012 Jan 31;**78**(5):302–8.
74. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Perini P, *et al*. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Mar;**67**(3):376–83.
75. Calabrese M, Filippi M, Rovaris M, Mattisi I, Bernardi V, Atzori M, *et al*. Morphology and evolution of cortical lesions in multiple sclerosis. A longitudinal MRI study. *Neuroimage*. 2008 Oct 1;**42**(4):1324–8.
76. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, *et al*. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2007 Oct;**64**(10):1416–22.
77. Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese ICM, *et al*. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jul 7;**85**(1):18–28.
78. Zivadinov R, Ramasamy DP, Vaneckova M, Gandhi S, Chandra A, Hagemeyer J, *et al*. Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: A retrospective, pilot, observational longitudinal study. *Mult Scler*. 2017 Sep;**23**(10):1336–45.
79. Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, Stringaris A, Lassmann H, Frahm J, *et al*. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Oct;**20**(9):1619–27.

80. Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, Francis GS, Collins DL, Wolfson C, *et al.* Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994 Jul;**36**(1):76–82.
81. Sun J, Song H, Yang Y, Zhang K, Gao X, Li X, *et al.* Metabolic changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis patients using multivoxel magnetic resonance spectroscopy imaging. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;**96**(14):e6534.
82. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, *et al.* Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain.* 1998 Jan;**121** (Pt 1):103–13.
83. Tourbah A, Stievenart JL, Gout O, Fontaine B, Liblau R, Lubetzki C, *et al.* Localized proton magnetic resonance spectroscopy in relapsing remitting versus secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 1999 Sep 22;**53**(5):1091–7.
84. Van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, *et al.* Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol.* 1999 Nov;**46**(5):747–54.
85. Liu Z, Pardini M, Yaldizli Ö, Sethi V, Muhlert N, Wheeler-Kingshott CAM, *et al.* Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. *Brain.* 2015 May;**138**(Pt 5):1239–46.
86. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkief KA, *et al.* Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008 Sep;**64**(3):247–54.
87. Portaccio E, Zipoli V, Goretti B, De Stefano N, Amato MP. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J Neurol Sci.* 2009 Sep 15;**284**(1–2):223; author reply 223–224.
88. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkief KA, Altmann DR, Fernando K, *et al.* Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain.* 2004 May;**127**(Pt 5):1101–7.
89. Benedict RHB. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2004 Jul;**14**:36S–45S.

90. Furby J, Hayton T, Altmann D, Brenner R, Chataway J, Smith KJ, *et al.* A longitudinal study of MRI-detected atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010 Sep;**257**(9):1508–16.
91. Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2004 Jul;**14**(3 Suppl):27S–35S.
92. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler.* 2016 Sep;**22**(10):1327–36.
93. Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, *et al.* Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Sep 18;**69**(12):1213–23.
94. Koini M, Filippi M, Rocca MA, Yousry T, Ciccarelli O, Tedeschi G, *et al.* Correlates of Executive Functions in Multiple Sclerosis Based on Structural and Functional MR Imaging: Insights from a Multicenter Study. *Radiology.* 2016 Sep;**280**(3):869–79.
95. Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, Bendfeldt K, *et al.* Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology.* 2013 Nov;**269**(2):542–52.
96. Furby J, Hayton T, Anderson V, Altmann D, Brenner R, Chataway J, *et al.* Magnetic resonance imaging measures of brain and spinal cord atrophy correlate with clinical impairment in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Sep;**14**(8):1068–75.
97. Valsasina P, Rocca MA, Horsfield MA, Absinta M, Messina R, Caputo D, *et al.* Regional cervical cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a voxel-based analysis. *Radiology.* 2013 Mar;**266**(3):853–61.
98. Lin X, Tench CR, Turner B, Blumhardt LD, Constantinescu CS. Spinal cord atrophy and in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Aug;**74**(8):1090–4.
99. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;**83**(3):278–86.
100. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 16;**343**(20):1430–8.

101. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, *et al.* Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jan 6;**84**(1):81–8.
102. Ahrweiller, K *et al.* Relapses in patients with secondary progressive MS: a matter of disease duration or age? *7th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting Paris*, 2017.
103. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, *et al.* Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002 Sep 10;**59**(5):679–87.
104. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, *et al.* Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;**66**(4):460–71.
105. Orbach R, Zhao Z, Wang Y-C, O'Neill G, Cadavid D. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS ONE*. 2012;**7**(10):e45409.
106. Tubridy N, Coles AJ, Molyneux P, Compston DA, Barkhof F, Thompson AJ, *et al.* Secondary progressive multiple sclerosis: the relationship between short-term MRI activity and clinical features. *Brain*. 1998 Feb;**121** (Pt 2):225–31.
107. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, Barker GJ, Miller DH, McDonald WI, *et al.* MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jan;**60**(1):15–9.
108. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, *et al.* Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1991 Jan;**29**(1):53–62.
109. Filippi, M. *et al.* Serial contrast-enhanced MR in patients with multiple sclerosis and varying levels of disability. *American Journal of Neuroradiology*. **18** (8) 1549-1556 (1997)
110. Molyneux PD, Filippi M, Barkhof F, Gasperini C, Yousry TA, Truyen L, *et al.* Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1998 Mar;**43**(3):332–9.

111. Tubridy N, Ader HJ, Barkhof F, Thompson AJ, Miller DH. Exploratory treatment trials in multiple sclerosis using MRI: sample size calculations for relapsing-remitting and secondary progressive subgroups using placebo controlled parallel groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jan;**64**(1):50–5.
112. Zhao Y, Petkau AJ, Traboulsee A, Riddehough A, Li DKB. Does MRI lesion activity regress in secondary progressive multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2010 Apr;**16**(4):434–42.
113. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003 Jan 14;**60**(1):44–51.
114. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Brieva L, Aymerich FX, Río J, *et al*. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Oct;**15**(10):1195–205.
115. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B, North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 Nov 23;**63**(10):1788–95.
116. Li DK, Zhao GJ, Paty DW, University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group. The SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology*. 2001 Jun 12;**56**(11):1505–13.
117. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, *et al*. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007 Jan;**61**(1):14–24.
118. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, *et al*. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;**387**(10023):1075–84.
119. Subgroup analyses of natalizumab treatment response in ASCEND, a multicenter, a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). Kapoor, R. *Communication orale ECTRIMS PARIS* (2016)

120. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, *et al.* The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol.* 2006 Jan; **253**(1):98–10
121. Brochet B, Deloire MSA, Perez P, Looock T, Baschet L, Debouverie M, *et al.* Double-Blind Controlled Randomized Trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *PLoS ONE.* 2017; **12**(1):e0168834.
122. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 19; **376**(3):209–20.
123. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, *et al.* A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2014 Apr; **261**(4):773–83.
124. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, *et al.* Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15; **366**(11):1000–9.
125. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet.* 2018 March 31; **391**(10127):1263–73.
126. Kapoor R, Furby J, Hayton T, Smith KJ, Altmann DR, Brenner R, *et al.* Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol.* 2010 Jul; **9**(7):681–8.
127. Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, *et al.* Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013 Sep; **12**(9):857–65.
128. Cambron, M. *et al.* Fluoxetine in progressive multiple sclerosis (FLUOX-PMS). *Communication orale ECTRIMS Londres* (2016)
129. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, *et al.* Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014 Jun 28; **383**(9936):2213–21.

130. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, *et al.* High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015 Mar;**4**(2):159–69.
131. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, *et al.* MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler*. 2016 Nov;**22**(13):1719–31.
132. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, *et al.* Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Mar;**16**(3):189–99.
133. Cadavid, D. *et al.* Efficacy analysis of opicinumab in relapsing multiple sclerosis: the Phase 2b SYNERGY trial. *Communication orale ECTRIMS Londres (2016)*.
134. Koch, M. *et al.* An open label, single arm, phase II futility trial of Domperidone treatment in secondary progressive MS. Results of the first stage of the trial. *Communication orale ECTRIMS Paris (2017)*.
135. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, *et al.* Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2017 Dec 2;**390**(10111):2481–9.

VU

NANCY, le 14 mai 2018

Le Président de Thèse

Professeur Marc DEBOUVERIE

NANCY, le 25 mai 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10309

NANCY, le 31 mai 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs: Évaluer à chaque année post début de progression, parmi les patients atteints de SEP de forme SP, ceux présentant des signes d'activité clinique et/ou radiologique et identifier les facteurs prédictifs de la persistance d'une activité au cours de la progression.

Méthodes: Étude observationnelle portant sur l'ensemble des patients issus du registre Lorrain des scléroses en plaques (ReLSEP) présentant une SEP de forme SP avec un début de progression survenu entre le 01/01/2002 et le 31/12/2012 et avec une dernière évaluation clinique postérieure au début de la progression. Étude de la proportion de patients présentant des signes d'activité clinique et/ou radiologique à chaque année post début de progression et à chaque année calendaire entre 2002 et 2016. Identification des facteurs prédictifs de la persistance d'une activité au cours de la progression à l'aide d'un modèle aléatoire à effet mixte.

Résultats: 833 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 8 ans. 63.6% des patients ont présenté des signes d'activité clinique et/ou radiologique au cours du suivi. Cette activité est maximale au cours de la première année post début de progression puis diminue au cours du suivi, bien qu'il soit possible de présenter des signes d'activité tardive, notamment des signes de première activité en forme progressive. Les facteurs prédictifs de la persistance d'une activité au cours d'une année sont la durée de la forme progressive, l'âge au début de la progression, le score EDSS au début de l'année et le taux annualisé de poussée dans les cinq années précédentes.

Conclusion: Il existe un important recouvrement des phénomènes d'activité et de progression au cours de la forme SP, justifiant un suivi rigoureux et prolongé clinique et radiologique. L'identification de facteurs prédictifs de la persistance d'une activité inflammatoire pourrait guider le clinicien dans le rythme de suivi clinico-radiologique afin d'orienter les patients vers une thérapeutique adaptée.

TITRE EN ANGLAIS : Secondary progressive active multiple sclerosis: an overview within the "Registre Lorrain des Scléroses en Plaques"

THÈSE : DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE NEUROLOGIE-ANNÉE 2018

MOTS CLÉS: Sclérose en plaques, secondaire progressive, progression, activité clinique, activité radiologique, facteurs pronostiques, étude de pratiques.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye 54505

VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
