



HAL
open science

Crise épileptique et sclérose en plaques : coincidence ou lien causal ? à partir des données du ReLSEP

Marion Selton-Rennesson

► **To cite this version:**

Marion Selton-Rennesson. Crise épileptique et sclérose en plaques : coincidence ou lien causal ? à partir des données du ReLSEP. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298340

HAL Id: hal-03298340

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298340>

Submitted on 18 Oct 2021

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>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

SELTON-RENESSON Marion

Le 18 septembre 2019

**CRISE EPILEPTIQUE ET SCLEROSE EN PLAQUES : COINCIDENCE OU LIEN CAUSAL ?
A PARTIR DES DONNEES DU RELSEP**

Membres du Jury :

M le Professeur Marc DEBOUVERIE

Président

M le Professeur René ANXIONNAT

Juge

Mme le Professeur Louise TYVAERT

Juge

M le Docteur Guillaume MATHEY

Juge

M le Docteur Jacques JONAS

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM
: Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

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 - Henry COUDANE - Jean-Pierre
CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard
FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-
Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -
Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER -
François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN
- François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel
MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude
PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL -
Antoine RASPILLER - Denis RÉGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel
SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLEK - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

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

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian ABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

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

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

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

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

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

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

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

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –
Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS –
Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - 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)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

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

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

Remerciements

A notre Maître et Président du Jury, Monsieur le Pr Marc DEBOUVERIE,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Neurologie

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce sujet de travail.

Nous vous remercions également pour vos conseils, vos enseignements, votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de notre internat, y compris lorsque nous étions en stage à des milliers de kilomètres.

Nous sommes heureuse et fière de pouvoir poursuivre notre formation au sein de votre service durant les années à venir.

Que ce travail soit l'expression de notre sincère gratitude et de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge, Monsieur le Pr René ANXIONNAT,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Radiologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de juger ce travail.

Vos enseignements et votre gentillesse durant notre stage en neuroradiologie nous ont permis de progresser dans l'analyse de l'imagerie cérébrale.

Soyez assuré de nos remerciements les plus sincères et de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge, Madame le Pr Louise TYVAERT

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Neurologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Merci pour votre encadrement et vos enseignements dont nous avons eu la chance de pouvoir bénéficier lors de notre stage au 5C.

Merci pour votre bonne humeur et votre dynamisme, en toutes circonstances, même lors du déménagement du service.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Maître de Conférence des Universités Jacques JONAS

Docteur en Neurologie

Nous sommes heureuse d'avoir réalisé cette thèse avec vous.

Merci de nous avoir aidée et encadrée tout au long de ce travail, notamment pour le classement des patients, et d'avoir partagé avec nous vos grandes connaissances dans le domaine de l'épileptologie.

Vos réponses rapides et vos conseils avisés nous ont permis de rendre cette thèse plus claire et synthétique.

Soyez assuré de nos sincères remerciements

A notre Maître et Juge, Mr le Docteur Guillaume MATHEY

Docteur en Neurologie

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Merci pour l'enseignement apporté tout le long de notre cursus.

Merci pour votre bonne humeur au quotidien, et nous garderons un excellent souvenir de vos coups de speed, de votre malchance habituelle lors des astreintes, et de ce petit intermède réunionnais.

A Monsieur SOUDANT : pour votre immense aide dans les statistiques.

A l'ensemble des médecins seniors du service de neurologie de Nancy : du vasculaire (Sébastien, Gioia, Jean Christophe et Lisa), qui nous supportent au fil des astreintes, et qui aiment nous rappeler qu'il faut toujours se méfier ; de l'épileptologie (Pr Maillard, Irina, Andrei, Dr Schaff, Dr Vignal), d'avoir essayé de m'apprendre au moins les bases ; du 4B (Luc, Marie et Patrick), dans ce service où tout peut toujours arriver ; du 5C (Louise, Lucie et Solène), merci d'avoir partagé vos connaissances et votre passion avec moi, et de m'accepter comme assistante dans peu de temps ; et aussi de l'HDJ (Guillaume et Sophie) pour leur bonne humeur et leur gentillesse ; et enfin plus particulièrement de l'ENMG, Maud, merci de m'avoir transmis tes connaissances et ta passion pour l'ENMG, mais aussi les manip (Béa et Nicole).

A tous les chefs de clinique du CHU : Camille (qui fut mon interne et ma chef, ce fut un plaisir de travailler avec toi), Mathieu (vous allez nous manquer), Jennifer (qui râle tout autant que moi), Claire (ses blagues sorties de nulle part, sa bonne humeur, et surtout Ardennes RPZ), Anne Laure (number 1 sur les potins, vivement l'année prochaine)

A mes anciens co-internes : Clothilde, Noémie, Guillaume, Mathilde, Thomas, Nicolas, Nolwenn, Walid

A mes co-internes actuels : Morgan (et sa lessive, j'étais obligée), Arnaud (et ces DIU passés ensemble), Micka (co-interne de 6 stages, et ca continue), Hélène (la vieille Ducrocq), Emmanuelle (un plaisir de partager mon internat avec toi), Gabriel (qui restera toujours un petit peu neurochir), Inès (ce stage au 4B à tes côtés 😊), Anaïs (qui aura testé toutes les nouvelles organisations des services), Chloé (enfermée chez moi dès sa rentrée), Lysiane (mon binôme de neuroradiologie), Salomé (qui râle pas mal aussi quand même), Pauline A (toujours la première pour boire une bière), mais aussi les plus jeunes : Jason, Amory, Marian, Sarah, Pauline D, Armand, Clélia, Hajar, Guillemette, Louisa, Justine.

A mes co-internes venus d'ailleurs : Celso (pas vraiment neuro mais tout comme), Alex (depuis 10 ans qu'on se connaît !), Natacha (TMTC, tu reviens au 4B quand tu veux), Sara, Marina et Laura (merci pour ces 6 mois en neurologie et surtout à l'internat de Mercy), Bichette (un vrai petit neurochir...enfin non, ophtalmo), Zhu (un radiologue qui aime la clinique), Pauline F. (notre voisine d'internat à Metz) ainsi qu'à mes cointernes de neuroradiologie (François, Céline, Julia, Camille, Samir, Samuel, Nicolas, Manu).

Aux chefs de la neurologie à Metz : Dr Ducrocq, Dr Wagner, Dr Baillot, Dr Guaragna, Dr Enea, et surtout à Lavinia et Basile, merci pour vos enseignements lors de mon premier stage.

Aux chefs de neuroradiologie, qui tentent désespérément de nous rendre moins mauvais : Emmanuelle, Anne Laure, Marion, Sophie x 2, Liang, Foteini, Laure, Mr Even, Dr Gory, Pr Bracard, Pr Anxionnat, Pr Braun, Dr Taillandier

Au personnel paramédical de tous les services de neurologie, aux secrétaires, aux manipulateurs radio.

Au service de Maladies Rares du CHU de St Pierre : Ariane, Patricia, Marion, Marine, Jacky, Karine, merci de m'avoir accueillie pendant 6 mois et de m'avoir appris autant de choses.

Aux médecins d'ENMG du CHU de St Pierre : Gabriel, Thomas et Gwenaëlle, de m'avoir laissé améliorer ma technique d'ENMG à vos côtés.

Aux co-internes de la Réunion : Joana (merci de m'avoir supportée pendant 6 mois, ce fut un plaisir de faire ta connaissance et...j'ai un truc à te dire), Victor, Léa et Florian.

A mes copains de Laxou, merci à ceux qui ont pu venir aujourd'hui, et merci à tous de m'avoir soutenue pendant les 10 dernières années (et oui, j'ai déjà fini).

A mes copines d'avant, Alice, Marine, Valentine et Léa, et notre club Fitness.

A mes copains de médecine, de l'ADCN à aujourd'hui. Merci d'être restés à mes côtés pendant toutes ces années, merci pour toutes ces soirées, ces orga', ces vacances, et tous les bons moments que l'on va encore passer ensemble.

A mon papa et ma maman, merci d'avoir cru en moi pendant les 27 dernières années. Merci à toi maman pour ta relecture attentive et surtout, tes conseils (tolérance). Merci à toi mon papa de rester toujours aussi drôle, avec des blagues renouvelées constamment, mais aussi de très bons conseils.

A mes frères, Paul et Baptiste, d'avoir supporté la petite dernière (la meilleure) depuis toutes ces années ! Merci d'avoir toujours été là pour moi, en toutes circonstances ! Merci à toi Marine d'avoir accepté de rester dans la famille, même après avoir appris à nous connaître.

A mes grands-mères, Naï et Mamamie, vous êtes un exemple pour moi.

A Papapi et Papi, à qui je pense fortement en cette journée.

A ma belle-famille, Jean Loup, Isabelle et Arthur, merci de votre soutien et de m'accueillir dans votre famille.

Aux oncles et tantes, aux cousins cousines et pièces rapportées, à la nouvelle génération en train de se construire (vous êtes trop nombreux pour être listés) : pour tous les excellents moments ensemble, passés ou à venir.

En enfin, à toi **Mathieu**, merci de me supporter, de m'écouter et de me rassurer. Tu es à mes côtés depuis bientôt 9 ans et pour encore de nombreuses années, tout simplement, merci pour tout.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Introduction du sujet	19
I.Sclérose en Plaques	19
a. Généralités et épidémiologie	19
b. Physiopathologie	20
c. Aspects cliniques	23
d. Aspects paracliniques.....	24
i. Données de l'imagerie	24
ii. Données de la ponction lombaire	25
e. Critères diagnostiques.....	26
f. Evolution et handicap.....	27
II.Epilepsie	29
a. Généralités et épidémiologie	29
b. Physiopathologie	30
i. Bases physiopathologiques	30
ii. Historique épileptogénèse	31
iii. Hypothèses actuelles sur l'épileptogénèse	31
1. Atteinte de la barrière hémato-encéphalique.....	32
2. Réactions inflammatoires	32
3. Modifications des gènes	32
c. Diagnostic d'épilepsie : mise en évidence du lien anatomo-clinique.....	33
i. Symptômes cliniques.....	33
ii. EEG.....	34
iii. Imagerie	35
d. Etiologies	36
III.Liens entre épilepsie et SEP	37
a. Généralités et épidémiologie	37
b. Aspects cliniques	37
i. Formes cliniques de SEP	37

ii. Epilepsie comme Syndrome Cliniquement Isolé	38
iii. Type d'épilepsie	39
iv. Evolution de l'EDSS	39
c. Aspects radiologiques	40
d. Physiopathologie/Pathogénie	41
Article : Prognostic impact of epileptic seizure in multiple sclerosis : a population-based study.....	43
Abstract.....	43
Introduction	44
Materiel and methods	45
Results.....	47
Discussion	49
Conclusion	52
Bibliography.....	54
Tables and figures.....	58
Discussion et conclusion.....	72
I.Discussion sur les résultats de l'étude.....	72
II.Perspectives.....	73
III.Conclusion.....	75
Bibliographie.....	76
Annexes.....	84

Introduction du sujet

Ces dernières années ont vu la parution d'articles suggérant un lien de causalité entre sclérose en plaques (SEP) et épilepsie. Notre thèse vise à faire le point sur cette association, tout d'abord à partir d'une revue de la littérature, puis à partir d'une exploitation des données de la base de données lorraine sur la SEP.

I. Sclérose en Plaques

a. Généralités et épidémiologie

Décrite initialement par Charcot en 1868, la SEP est une pathologie auto-immune et inflammatoire du système nerveux central (SNC) atteignant la substance blanche. Elle résulte d'épisodes récurrents et intermittents d'inflammation conduisant à une démyélinisation ainsi qu'à des perturbations axonales au niveau du cerveau, des nerfs optiques et du cordon médullaire (1). Les premiers symptômes apparaissent le plus souvent entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine (2). Il s'agit actuellement de la première cause de handicap sévère non traumatique chez l'adulte jeune (3,4). La prévalence mondiale est estimée à 2.3 millions de patients (1). D'après l'étude de Foulon *et al.* en 2012, 99 123 personnes sont touchées en France. Il existe un gradient Nord-Sud de cette pathologie, avec en Lorraine une prévalence de 220.2 cas pour 100 000 habitants en 2012 comparativement à la prévalence de la SEP en Aquitaine estimée à 137.1 pour 100 000 habitants (5). L'incidence annuelle en Lorraine était estimée à 4.4 cas pour 100 000 habitants (6). Cette inhomogénéité de prévalence se retrouve aussi au niveau mondial, avec une prévalence de SEP plus élevée dans les pays occidentaux. Cette différence tend à s'amender en cas d'immigration avec un risque de développer une SEP qui serait similaire à celui des habitants du pays dans lequel l'immigration s'est effectuée (1).

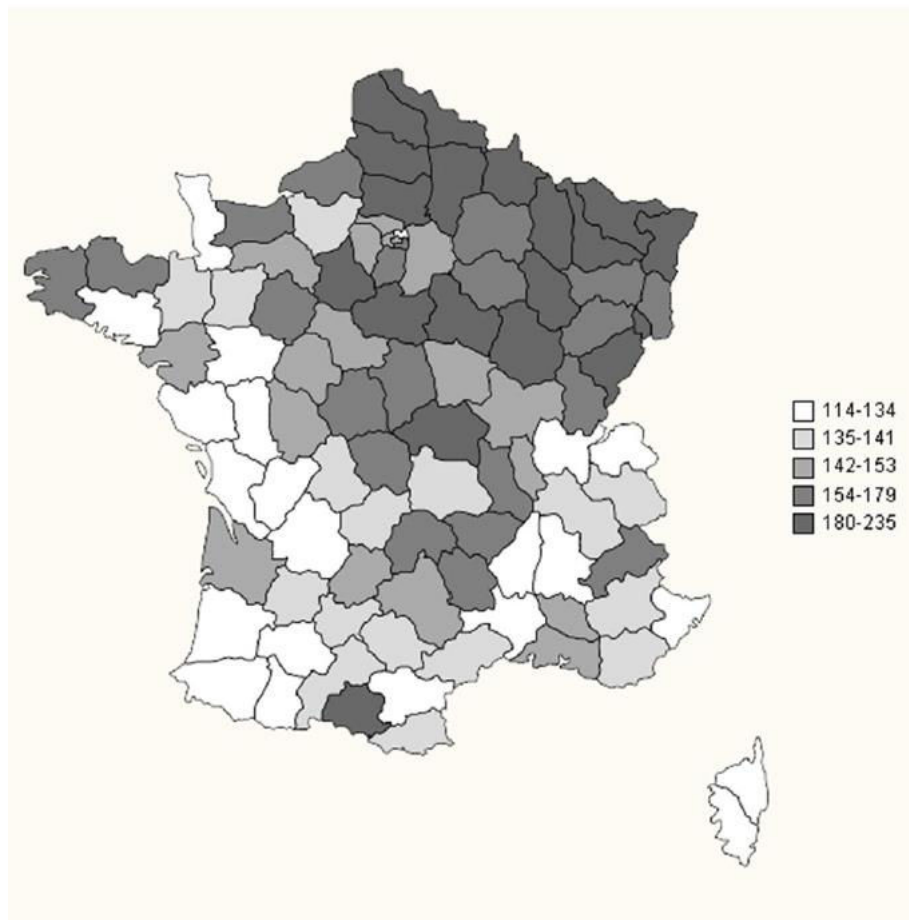


FIGURE 1 : ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE LA SEP DANS CHAQUE DÉPARTEMENT EN FRANCE (NOMBRE DE CAS POUR 100 000 HABITANTS), D'APRÈS FOULON *ET AL.* (5)

b. Physiopathologie

L'association d'une démyélinisation active et de la dégénérescence neuronale (du cerveau et du cordon médullaire) est associée à la présence d'un infiltrat inflammatoire périvasculaire et parenchymateux, composé de lymphocytes B (LB), de lymphocytes T (LT) (CD4, CD8 et régulateurs) et de macrophages. Ces médiateurs inflammatoires bloquent la conduction nerveuse au niveau des nœuds de Ranvier. On retrouve aussi une dégénérescence axonale secondaire, probablement responsable du handicap des patients (7).

Initialement, la SEP était classiquement considérée comme une pathologie médiée principalement par les LT CD4+. La sous population Th1 a été la première impliquée dans la physiopathologie de la maladie. Dans les modèles animaux, la réponse immunitaire était principalement médiée par les CD4+ Th1, comme en témoignait la présence d'interféron γ (IFN γ) dans les lésions.

L'activation de la voie Th2, voie anti inflammatoire et donc protectrice de la SEP, a aussi été démontrée avec production de cytokines de type IL-4, IL-5 et IL-10, ainsi que la présence d'une action des LT Th17, avec une production de LT Th17 plus importante, particulièrement dans les lésions actives ou en bordure des lésions chroniques actives.

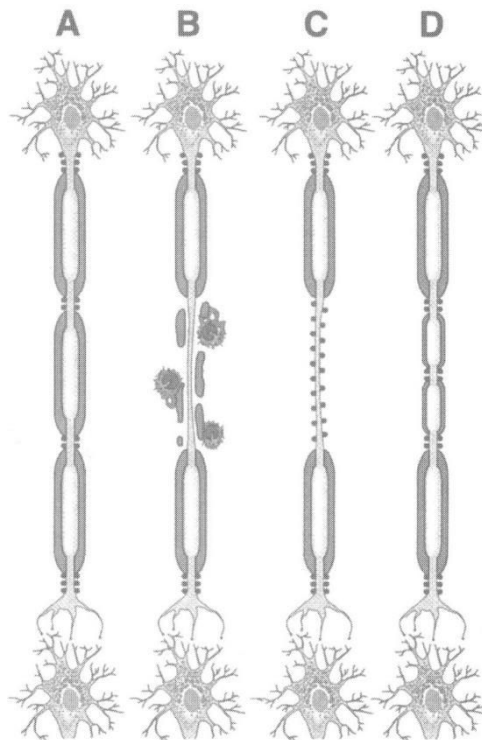
Les LT CD8+ sont retrouvés au sein des lésions de SEP en plus grande proportion que les CD4+. Au début de la maladie, le LCR contient une répartition oligoclonale de CD8+, ce qui suggère un rôle important de ceux-ci dans le développement de la maladie. De plus, il a été montré une corrélation entre le nombre de CD8+ présents dans les lésions et les atteintes axonales.

Le rôle des LB dans la physiopathologie a longtemps été discuté, mais est maintenant bien reconnu et prouvé par la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines dans le LCR. On observe plus de LB et d'anticorps dans les lésions actives qu'inactives. En dehors de leur production d'anticorps via leur différenciation en plasmocytes, ils remplissent aussi la fonction de présenter des antigènes aux LT (8).

En 2018, Machado-Santos *et al.* mettent en évidence la prédominance des lymphocytes T CD8+ par rapport aux LT CD4+, quelle que soit la durée d'évolution de la pathologie et le type d'évolution. Au niveau des lymphocytes B, on retrouve principalement des LB CD20+, présents de manière plus importante que dans d'autres pathologies inflammatoires du SNC. Cette étude a mis en évidence l'importance des LT CD8+ et des LB, qui peuvent se réactiver et maintenir la réponse inflammatoire lorsqu'ils sont à nouveau exposés aux antigènes (9).

En conséquent, une cascade de phénomènes immunologiques débute, impliquant l'attraction des macrophages, la microglie et les LT CD8+, ainsi que les cellules plasmiques produisant les anticorps anti-myéline. Ces différents mécanismes conduisent à la démyélinisation et à des atteintes irréversible à type de perte axonale et de gliose (10).

Par la suite, une remyélinisation spontanée est possible. La myéline néoformée est moins épaisse que la myéline initiale, et la longueur inter nodale plus courte par rapport aux fibres normalement myélinisées. Cette nouvelle myéline est fonctionnelle, correspondant à la rémission clinique.



- A) FIBRE NORMALEMENT MYÉLINISÉE
- B) DÉMYÉLINISATION AU COURS D'UN PROCESSUS INFLAMMATOIRE AVEC BLOC DE CONDUCTION
- C) REDISTRIBUTION DES CANAUX SODIQUES DÉPENDANTS
- D) REMYÉLINISATION AVEC DISTANCE INTER NODALE RACCOURCIE

FIGURE 2 : PROCESSUS DE DÉMYÉLINISATION ET REMIÉLINISATION DANS LA SEP. D'APRÈS TRAPP *ET AL.*, 1999

(11)

c. Aspects cliniques

Les symptômes cliniques pouvant être observés sont nombreux et variés. A l'étage médullaire, la présentation la plus commune est l'atteinte du cordon postérieur, responsable cliniquement d'un signe de Lhermitte et d'une atteinte sensitive. On observe aussi une atteinte motrice, sensitivo-motrice ou encore d'une atteinte vésico-sphinctérienne, selon le niveau atteint. Une myélopathie progressive peut s'installer, plutôt en rapport avec une forme progressive de la maladie, associée généralement à une fatigabilité, une spasticité ainsi que des troubles de l'équilibre et des troubles génito-sphinctériens.

A l'étage encéphalique, la présence d'une neuropathie optique rétrobulbaire, caractérisée par une baisse de l'acuité visuelle unilatérale rapidement progressive, associée à des troubles de la vision des couleurs, des douleurs périorbitaires ainsi qu'un déficit pupillaire afférent (signe de Marcus Gunn), doit faire évoquer une SEP après réalisation d'un examen ophtalmologique permettant d'éliminer les diagnostics différentiels. Une atteinte cérébelleuse avec présence d'une diplopie secondaire à une ophtalmoplégie internucléaire (uni ou bilatérale) est aussi très évocatrice d'une pathologie inflammatoire du SNC. Devant cette symptomatologie, il convient de rechercher d'autres symptômes évocateurs, tels qu'une ataxie, la présence de vertiges, un nystagmus ou encore une atteinte de la VI^e paire crânienne (12).

L'atteinte hémisphérique cérébrale est plus rare, se présentant comme une atteinte motrice pure ou encore sensitivomotrice, et nécessite l'élimination de diagnostics différentiels avant d'émettre l'hypothèse inflammatoire.

Plus rarement, d'autres symptômes peuvent être présents initialement dans l'histoire de la pathologie inflammatoire, de localisation plus difficile. On retiendra les spasmes toniques, l'apparition d'une dysarthrie, la présence de troubles de la marche ou de l'équilibre isolés, ou encore l'occurrence de crises d'épilepsie (12).

Enfin, certains symptômes ne peuvent être reliés à une localisation précise et résultent d'une atteinte plus globale, telle que l'atteinte cognitive, la fatigue chronique ou encore des douleurs chroniques. Ces symptômes font partie des plaintes principales des patients, avec les conséquences socio-professionnelles en rapport.

d. Aspects paracliniques

i. Données de l'imagerie

Initialement décrit en 1980, le lien entre physiopathologie de la SEP et imagerie neurologique a évolué avec le temps. Depuis 2001, les données recueillies en imagerie par résonance magnétique (IRM) sont incluses dans les critères diagnostiques de SEP (13). La démyélinisation du SNC se présente, en IRM, comme un hypersignal ovoïde (appelé « plaques ») en séquence T2 et fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), typiquement décrit perpendiculaire à l'axe des ventricules et dans l'axe des espaces péri-vasculaires. Durant les 4 à 6 premières semaines suivant l'apparition de ces « plaques » de démyélinisation, celles-ci sont réhaussées à l'injection de produit de contraste, ce qui résulte de l'inflammation péri-vasculaire et de l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique. Lorsque cette phase aigüe est résolue, la prise de contraste disparaît, signant la diminution de l'œdème inflammatoire et l'initiation de la remyélinisation (14), alors que l'hypersignal T2/FLAIR persiste. Certaines de ces plaques évolueront en hyposignaux T1 permanents, appelés « black holes », représentant la perte axonale et associés à une majoration de l'invalidité.

Certaines localisations cérébrales sont préférentiellement atteintes dans la SEP, qui peuvent permettre de poser cette hypothèse diagnostique. Une des premières localisations est la présence de plaques en périventriculaire, s'étendant le long des veines périvasculaires à travers le corps calleux, prenant un aspect appelé en « doigt de Dawson ». La présence d'une atteinte de la substance blanche attenante aux cornes temporales ou en aspect de « crêtes de coq » par rapport aux ventricules est très évocatrice de SEP. Ces miroirs de la démyélinisation peuvent aussi se trouver en localisation juxta-corticale, ce qui constitue un des sites spécifiques de SEP, ainsi qu'en intra-tentorial (incluant le plancher du IV^{ème} ventricule, les pédoncules cérébelleux ainsi que le pont) et au niveau médullaire (préférentiellement au niveau cervical ou du cône médullaire, situé en position postéro-latérale et ne dépassant pas la hauteur de deux vertèbres) (14).

Les critères d'imagerie de la SEP sont régulièrement révisés afin de pouvoir affiner le diagnostic radiologique de SEP. En 2015, de nouvelles recommandations éditées par le groupe MAGNIMS (Magnetic Imaging In Multiple Sclerosis) ont vu le jour afin d'évaluer les données les plus spécifiques à la pathologie (15). Ces critères ne rentrent pas forcément

dans les critères diagnostiques de la SEP, mais doivent faire supposer l'hypothèse auto-immune, comprennent la présence d'au moins 3 lésions périventriculaires, la présence d'inflammation radiologique au niveau du nerf optique ou encore la localisation corticale des lésions (15).

ii. Données de la ponction lombaire

Longtemps absente des critères diagnostiques (à part dans la forme primaire progressive), la réalisation systématique d'une ponction lombaire a été fortement débattue. En 1983, Poser *et al.* considèrent que la présence de synthèse d'immunoglobulines G (IgG) ou une distribution oligoclonale des IgG dans le liquide céphalorachidien (LCR) est un argument supplémentaire pour poser le diagnostic de SEP (16), en l'absence de diagnostic différentiel (infectieux principalement).

En 1994, Andersson *et al.* rédigent de nouvelles recommandations à propos des résultats de la ponction lombaire. La présence de plus de 4 cellules/ μ L et moins de 35 cellules/ μ L est en faveur d'une SEP (17). L'analyse des protéines présentes dans le LCR permet d'évaluer l'intégrité de la barrière sang-LCR, principalement par la détection d'albumine, habituellement absente du LCR. L'index IgG correspond au rapport entre le ratio IgG LCR/Sang et Alb LCR/Sang. Il dépend de l'âge du patient et est en faveur du diagnostic de la SEP s'il est supérieur à 0.7.

Enfin, le test le plus sensible afin d'évaluer la réponse humorale est la recherche de bandes oligoclonales par la technique de focalisation isoélectrique sur gel d'agarose. Ces bandes sont principalement visualisées en utilisant les anticorps anti-IgG. La présence d'une répartition oligoclonale des bandes (BOC) au niveau du LCR traduit la présence d'une réaction inflammatoire au sein du SNC avec synthèse intrathécale d'IgG, et n'est pas spécifique de la SEP. Ce résultat n'est que le miroir de l'atteinte humorale du LCR et il conviendra d'éliminer les diagnostics différentiels (notamment infectieux) (18).

Actuellement, le *gold standard* reste la recherche de BOC par technique d'isofocalisation, mais l'index IgG > 0.7 est un argument supplémentaire pour les cliniciens, en faveur d'une SEP (17).

Il faut garder en tête que ces techniques ne doivent pas être utilisées pour le suivi de la maladie, devant une absence de corrélation avec la progression de la maladie (19).

e. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de la SEP ont été révisés de nombreuses fois. Les premiers critères émanent de Poser *et al.* en 1998, présentant une maladie se divisant en 5 sous catégories : cliniquement définie, biologiquement définie, cliniquement probable, biologiquement probable ou encore suspectée (16). Ces critères sont progressivement modifiés en 2001, 2005, 2010 (13,20,21), et de nouveaux critères ont été proposés et validés en 2017 par McDonald *et al.* (22).

Les critères de 2010 décrivent les éléments nécessaires pour définir :

- la dissémination spatiale (DIS) : plus d'une lésion T2 dans au moins deux territoires des 4 territoires du SNC caractéristiques de la SEP
- la dissémination temporelle (DIT) : apparition d'une nouvelle lésion T2 et/ou une lésion prenant le contraste sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM initiale, ou la présence simultanée de lésions asymptomatiques et rehaussées et non rehaussées par le gadolinium (21).

En parallèle, le concept de syndrome cliniquement isolé (CIS) est défini par un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le SNC, en l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale. A l'inverse, un syndrome radiologiquement isolé (RIS) représente la découverte fortuite, à l'imagerie cérébrale, de lésions de démyélinisation en l'absence de symptôme clinique (21). Avec les critères de 2017, la présence d'un syndrome cliniquement isolé associé à des critères cliniques et/ou IRM de dissémination spatiale permet de poser le diagnostic de SEP en cas de présence d'au moins deux bandes oligoclonales à la ponction lombaire, en l'absence de diagnostic différentiel. De plus, les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques sont prises en compte, ainsi que les lésions corticales (22).

TABLEAU 1 : DIAGNOSTIC DE SEP D'APRÈS LES CRITÈRES DE McDONALD 2017. D'APRÈS THOMPSON ET AL, 2018 (22)

	Nombre de lésions symptomatiques	Données supplémentaires nécessaires
≥ 2 symptômes cliniques	≥ 2 lésions symptomatiques	Aucune
≥ 2 symptômes cliniques	1	DIS dans un autre territoire (clinique ou radiologique)
1 symptôme clinique	≥ 2	DIT (clinique/radiologique/BOC)
1 symptôme clinique	1	DIS dans un autre territoire (clinique ou radiologique) et DIT (clinique/radiologique/BOC)

f. Evolution et handicap

Une poussée de SEP correspond à l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, d'une durée de plus de 24 heures, en l'absence de fièvre ou de problème infectieux associé. En cas d'hyperthermie, un phénomène d'Uhthoff peut apparaître, correspondant à l'apparition ou la réapparition d'un signe neurologique (plutôt visuel). Ce phénomène est secondaire au blocage de la conduction de l'influx nerveux au sein des fibres démyélinisées, résolutif à l'arrêt de l'hyperthermie.

En 1996, Lublin and Reingol décrivent différents types d'évolution : Récurrente-Rémittente (RR), Primaire-Progressive (PP), Secondairement Progressive (SP) et Récurrente-Progressive (RP) (23). Une SEP RR est définie par une succession de poussées et de rémissions, avec ou sans séquelles. A l'opposé, la SEP PP correspond à une maladie progressive dès le début, avec une période de plateau possible. Entre les deux est définie la SEP SP, débutant par une SEP RR puis évoluant dans le temps vers une forme progressive. Enfin, la forme RP n'avait pas fait consensus par rapport à sa définition, et a progressivement été oubliée.

Ces critères sont révisés en 2013 par Lublin *et al.*, avec instauration de la définition des formes actives et non actives, avec ou sans progression (24).

Une maladie progressive est définie par une aggravation continue des troubles neurologiques cliniques, sans récupération. Au niveau de l'activité de la maladie, celle-ci peut être définie cliniquement par la présence de poussées, ou radiologiquement par

l'apparition de nouvelles lésions. Ces concepts sont importants pour le choix des thérapies utilisées.

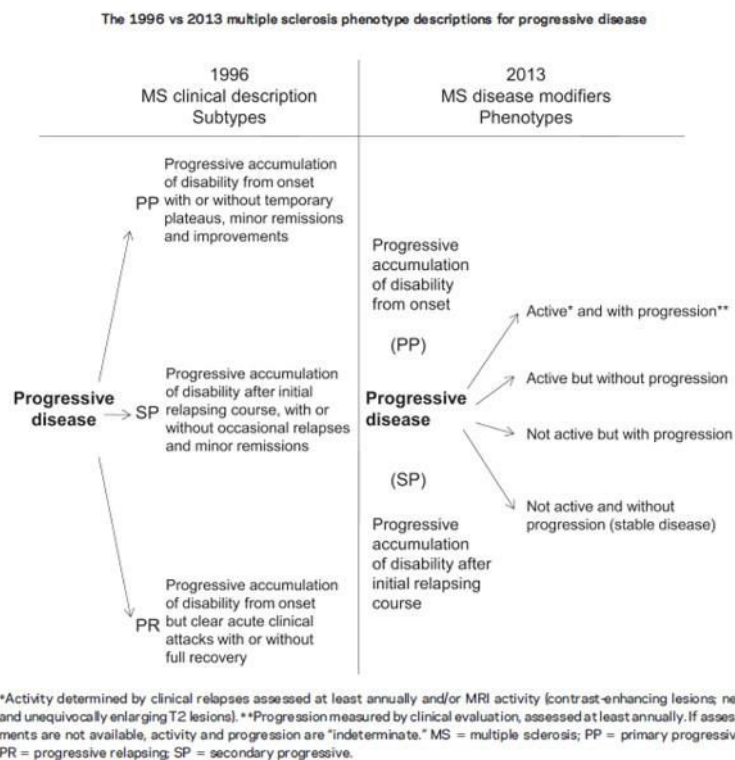
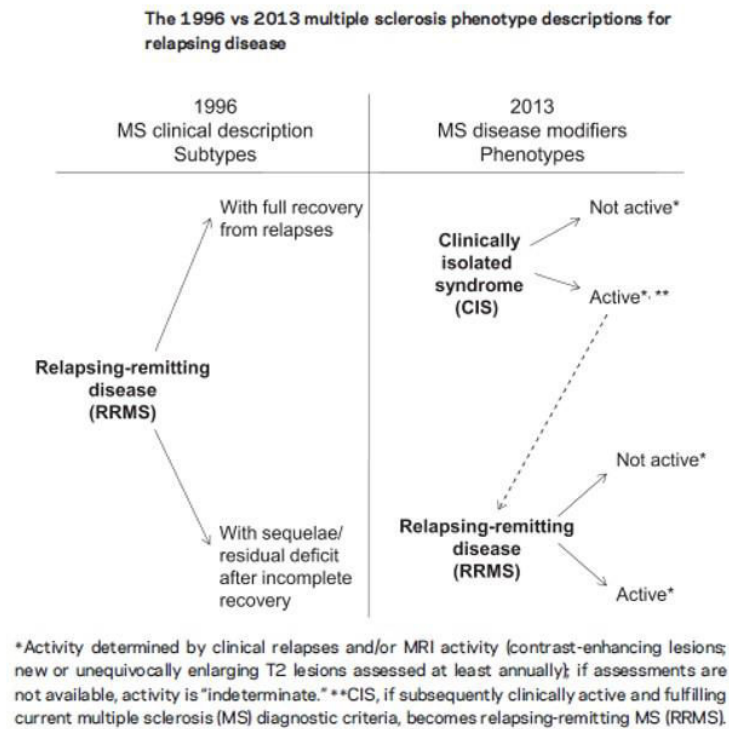


FIGURE 3 : DÉFINITION DE LA PROGRESSION ET DE L'ACTIVITÉ DE LA MALADIE. ISSU DE LUBLIN *ET AL.*, 2013

La notion de handicap est importante dans cette pathologie. Il existe une échelle de cotation, l'Expanded Disability Status Scale (EDSS), définie par Kurtzke en 1983 (25) (Annexe 1). Il s'agit d'une échelle de cotation combinant des facteurs fonctionnels (fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction du tronc cérébral, fonction sensitive, transit intestinal et fonction urinaire, fonction visuelle, fonction cérébrale) et la marche. Utilisée en pratique courante ainsi que dans de nombreuses études, cette échelle de cotation est étendue de 0.0 (examen neurologique normal) à 10.0 (décès du patient secondaire à la SEP). On retiendra comme valeurs importantes les scores de 3.0 (handicap modéré mais ambulateur), 6.0 (utilisation d'une aide unilatérale pour marcher 100m) et 7.0 (patient essentiellement confiné au fauteuil roulant).

En 2010, Leray *et al.* émettent l'hypothèse que la progression du handicap évolue en deux phases : une première jusqu'à EDSS 3.0 probablement dépendante de l'inflammation locale, et la deuxième après l'EDSS 3.0 jusqu'à EDSS 6.0 commune à tous les patients, indépendante de l'évolution initiale de la pathologie (26).

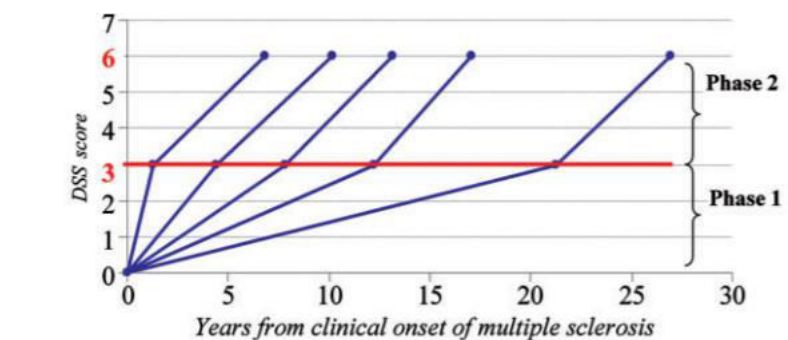


FIGURE 4 : EVOLUTION CLINIQUE DE LA MALADIE SELON L'EDSS. D'APRÈS LERAY ET AL., 2010 (26)

Si l'on prend en compte cette hypothèse, il paraît donc important de retarder l'apparition du niveau de handicap irréversible 3.0, ce qui sous-entend un diagnostic initial le plus précoce possible avec mise en route d'un traitement spécifique dès les premiers stades de la maladie.

II. Epilepsie

a. Généralités et épidémiologie

L'épilepsie est définie comme « une pathologie caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie et par les conséquences neurobiologiques, cognitives,

psychologiques et sociales de cette affection ». Cette définition ne requiert qu'un seul épisode de crise (27). En 2014, une nouvelle définition, plus clinique, émerge et l'épilepsie est définie par l'une des manifestations suivantes :

- Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
- Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60%) observé après deux crises non provoquées

Par ailleurs, une crise d'épilepsie est définie par « la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau » (27). Il est possible de définir ensuite deux types de crises d'épilepsie : les crises symptomatiques, définies comme des événements survenant en parallèle d'une attaque du SNC (métabolique, toxique, structurelle, infectieuse ou encore secondaire à de l'inflammation), et les crises non provoquées (28).

Le risque de récurrence après une première crise d'épilepsie symptomatique est de 19 % en 10 ans, contre 65 % pour les crises non provoquées. Les facteurs prédictifs de récurrence sont la découverte d'une étiologie documentée et un pattern anormal à l'électroencéphalogramme (EEG). Les autres facteurs de risque de récurrence sont les crises d'horaire nocturne, les crises focales et les antécédents familiaux de crises d'épilepsie (29).

Actuellement, on estime que 65 millions de personnes sont atteintes d'épilepsie dans le monde (30), dont 600 000 en France (31). La prévalence européenne est estimée entre 3.3 et 7.8 cas pour 1000 habitants. L'incidence annuelle en Europe est estimée à 28-4 cas pour 100 000 habitants, et celle des patients de plus de 60 ans dans le Sud-Ouest de la France de 127.2 cas pour 100 000 habitants (32).

b. Physiopathologie

i. Bases physiopathologiques

L'activité épileptique a été décrite, il y a plus d'un siècle, comme un événement « hyperphysiologique » avec mise en jeu de phénomènes d'hyperexcitabilité et d'hypersynchronie. L'hyperexcitabilité correspond à la tendance d'un neurone à répondre à un stimulus dépolarisant unique par des bouffées de potentiels d'actions. L'hypersynchronie

correspond à la tendance d'une population neuronale à être activée de façon synchrone, qu'elle soit organisée ou non en réseau.

Les différents facteurs neurobiologiques impliqués dans la genèse de l'épilepsie décrits sont :

- canaux ioniques voltage-dépendants (sodiques, calciques et potassiques)
- réduction du système inhibiteur gamma-amino-butérique (GABA)ergique
- majoration du système excitateur glutamatergique
- facteurs environnementaux tels que les interactions glioneuronales ou le couplage activité neuronale-métabolisme énergétique-débit sanguin cérébral (33).

ii. Historique épileptogénèse

En 1954, une première équipe émet l'hypothèse d'un circuit sous cortical centrencéphalique dans laquelle la décharge impliquerait d'emblée un territoire englobant l'hypothalamus, la partie haute du tronc cérébral et le mésencéphale (34). A l'inverse, une seconde théorie posait l'hypothèse d'un foyer uniquement cortical avec propagation secondaire aux hémisphères. En 1980, la théorie corticoréticulaire pose l'hypothèse d'une implication simultanée du thalamus et du cortex (35).

Actuellement, l'hypothèse retenue est que chaque forme de crise, qu'elle soit focale ou généralisée, est générée et se propage au sein d'un circuit neuronal qui lui est propre. Chaque « circuit initiateur » met en jeu un nombre limité de structures, qu'elles soient corticales et/ou sous corticales. Les crises peuvent se propager au sein d'autres structures, il s'agit des « circuits de propagation ». Enfin, il existe aussi des circuits extérieurs, qui permettraient l'interruption des crises ou la présence d'anomalies durant les phases intercritiques.

iii. Hypothèses actuelles sur l'épileptogénèse

Décrit par Pitkänen *et al.*, il est admis qu'une agression initiale du cerveau (secondaire à un mécanisme extérieur tel qu'un traumatisme crânien ou un état de mal continu par exemple) va être responsable d'une réorganisation pendant l'épileptogénèse (perte neuronale, neurogenèse, gliose, plasticité, inflammation puis réorganisation moléculaire) suivie d'un déclin cognitif et/ou d'une épilepsie maladie avec crises spontanées, qui entraînent une

réorganisation secondaire aux crises récurrentes, ce qui peut majorer les mécanismes cités ci-dessus (36).

1. Atteinte de la barrière hémato-encéphalique

À la suite d'une agression cérébrale, il est fréquent de retrouver une rupture de la barrière hémato encéphalique (BHE). Cela permet l'entrée dans le tissu neuronal de constituant du plasma (albumine). L'albumine étant transportée par les astrocytes, une altération de leur fonctionnement va apparaître, notamment leur capacité à pomper le glutamate et le potassium extra cellulaire. L'accumulation de ces composants va avoir un effet dépolarisant sur les neurones, et favoriser l'apparition de crise d'épilepsie. De plus, durant l'épileptogénèse, on retrouve un phénomène d'angiogénèse important, lui-même responsable d'une augmentation de la perméabilité de la BHE (37). L'hyperactivité neuronale va provoquer l'augmentation de l'expression des molécules impliquées dans l'adhésion des leucocytes. Cette accumulation provoque l'ouverture de la BHE.

2. Réactions inflammatoires

L'entrée des leucocytes et des produits plasmatiques va déclencher une réaction inflammatoire et entraîner une souffrance neuronale. Les cellules sécrètent alors une protéine située dans le noyau de la cellule, appelé high-mobility group box-1 (HMGB1). Cette protéine se fixe sur les récepteurs de type Toll-like receptor 4 (TLR4), situés sur les neurones. L'activation des récepteurs TLR4 va permettre de libérer des facteurs inflammatoires, comme l'interleukine-1 β , qui vont augmenter l'excitabilité des cellules en agissant sur un type de récepteur au glutamate. On retrouve chez les patients épileptiques une surexpression de HMGB1 et TLR4. La voie de signalisation HMGB1-TLR4 apparaît donc comme un processus important de l'épileptogénèse et de l'hyperexcitabilité (38). Dans certains modèles animaux, la présence de crises d'épilepsie précoces, à type de crises fébriles par exemple, peuvent déclencher l'épileptogénèse. On retrouve alors une concentration élevée en interleukine-1 β , qui pourrait être un bon marqueur prédictif de patients à risque de développer une épilepsie maladie (47).

3. Modifications des gènes

L'agression neuronale initiale provoque aussi des changements au niveau génique, avec expression de protéines anormales et diminution de l'expression de protéines présentes

habituellement. Cette hypothèse a été mise en évidence avec le gène Cav3.2, codant pour une sous unité du canal Ca²⁺, surexprimé de façon transitoire après l'agression neuronale et majorant l'hyperexcitabilité neuronale (40).

c. Diagnostic d'épilepsie : mise en évidence du lien anatomo-clinique

i. Symptômes cliniques

Les premières descriptions cliniques de crises d'épilepsie datent du temps d'Hippocrate. Par la suite, celle-ci ont été revues dans un premier temps par Gastaut en 1964 (41) et 1969 (42). A partir de 1981, l'utilisation de l'EEG a permis une amélioration de cette classification, avec l'apparition de crises « partielles simples », « partielles complexes », « généralisées » puis « inclassables » (43) d'après l'International League Against Epilepsy (ILAE).

En ce qui concerne les crises partielles, on considère que la décharge paroxystique, responsable de la crise, ne touche qu'une zone limitée du cortex cérébral, dénommée zone épileptogène. Les premiers signes cliniques sont en rapport avec la localisation de la zone épileptogène, il est donc important d'essayer de les individualiser afin de pouvoir localiser le foyer de départ de la crise. La sémiologie clinique est très variée du fait des différentes localisations possibles.

La crise généralisée correspond aux crises atteignant les deux hémisphères, avec atteinte motrice bilatérale, patterns EEG bilatéraux et atteinte de la conscience possible. Ces crises ne peuvent être rattachées à une localisation cérébrale précise (bilatérale, diffuse, corticale ou sous-corticale).

Les manifestations épileptiques ne pouvant être classées dans ces deux groupes définissent le groupe « non classées ».

La classification des types de crises a été examinée à nouveau par Fisher *et al.* en 2017, qui décrit l'épilepsie à début focal, à début généralisé, à début inconnu ou encore non classée (44,45).

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version

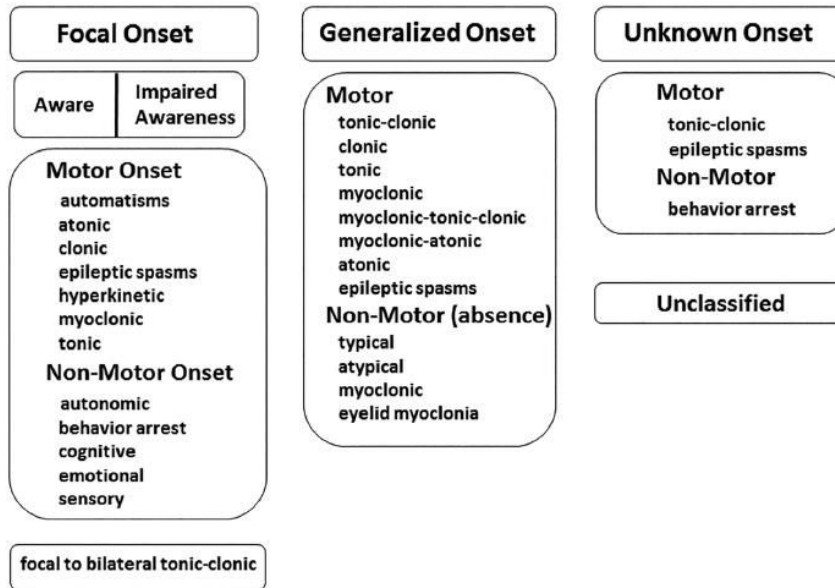


FIGURE 5 : NOUVELLE CLASSIFICATION DE L'ILAE 2017. D'APRÈS FISHER ET AL (46).

Parmi les épilepsies focales qui correspondent aux anciennes épilepsies partielles, on différencie celles avec atteinte de la conscience ou non (respectivement anciennes épilepsies complexes et simples). De plus, on retrouve parmi les épilepsies d'emblée généralisées, deux sous-groupes selon la symptomatologie initiale, qu'elle soit motrice (tonico-clonique, cloniques, tonique, myoclonique...) ou non motrice (absence typique, atypique, myoclonique ou myoclonique oculaire). Les épilepsies secondairement généralisées deviennent « focale puis tonico-clonique bilatérale ». Enfin, certaines épilepsies restent à point de départ inconnu, qu'elles soient motrices ou non motrices, et d'autres sont non classées.

ii. EEG

L'électroencéphalogramme est un examen clé du diagnostic de l'épilepsie. Grâce à des électrodes placées au niveau du scalp, il enregistre l'activité bioélectrique cérébrale durant une durée déterminée. Il permet, dans un premier temps, de confirmer la présence d'anomalies pouvant correspondre à une crise d'épilepsie, et donc d'éliminer les crises non épileptiques. Sa réalisation est conseillée dans les 24 heures suivant la crise, afin d'avoir une meilleure sensibilité. L'enregistrement d'une activité lente généralisée ou focale, ou encore d'une anomalie de nature épileptique focalisée permettra d'appuyer l'hypothèse épileptique. Le caractère paroxystique de ces anomalies est le seul élément permettant de

confirmer l'étiologie épileptique. Il faut tout de même garder en mémoire que des foyers épileptogènes profonds ne seront pas mis en évidence avec un EEG de surface. Parmi les anomalies paroxystiques principales, il convient d'évaluer la présence de pointes, pointes-ondes, polypointes, polypointes ondes ou encore d'ondes lentes, ainsi que leur localisation, mode de survenue ainsi que le caractère spontané ou encore provoqué par les épreuves d'activation (47).

Certaines épilepsies présentent des patterns particuliers à l'EEG, permettant de faire le diagnostic sur un EEG de surface seul, tel que la présence de pointes-ondes à une fréquence de 3 Hz chez l'enfant, pathognomonique de l'épilepsie-absence de l'enfant.

iii. Imagerie

Il est important de réaliser une imagerie cérébrale chez tout patient lors du premier épisode de crise d'épilepsie. Généralement, une tomodensitométrie (TDM) sera réalisée dans un premier temps, afin de ne pas méconnaître des étiologies nécessitant une prise en charge en urgence (tumeurs par exemple).

En cas de TDM négative, il convient de réaliser un deuxième examen d'imagerie plus précis, l'IRM, sauf dans certains cas où l'imagerie est inutile (épilepsie myoclonique juvénile par exemple) (48).

Actuellement, il y a environ 3 grandes indications de réalisation d'une IRM cérébrale chez les patients présentant une épilepsie.

La première est la recherche d'une étiologie structurale à cette épilepsie, la seconde est la réalisation du suivi de cette anomalie structurale et la dernière, l'évaluation pré chirurgicale chez les patients éligibles à cette prise en charge.

Il est possible de diviser en deux groupes les patients épileptiques en fonction de l'imagerie cérébrale : les patients présentant une épilepsie temporale et ceux présentant une épilepsie extra-temporale.

Pour les deux groupes, il convient de réaliser des séquences en 3 dimensions (3D) T1 et FLAIR, ainsi que des reconstructions. De plus, la réalisation de séquences coronales et axiales T2 et FLAIR est conseillée, en coupes fines. La réalisation d'une séquence en double inversion-récupération est de plus en plus préconisée, ce qui permet de majorer le contraste

substance blanche - substance grise et donc de faciliter la mise en évidence d'anomalies (49). Chez les patients présentant une épilepsie temporale, la réalisation de séquences coronales et axiales d'axe perpendiculaire à l'axe des hippocampes favorisera la mise en évidence d'anomalie structurelle. Pour les patients présentant une épilepsie extra-temporale, les reconstructions seront réalisées dans l'axe commissure antérieure-commissure postérieure. L'injection de produit de contraste permettra de caractériser une lésion visualisée sur les séquences anatomiques (50).

L'IRM permet le diagnostic et la mise en évidence de lésions très focales, telles que la sclérose hippocampique, les tumeurs de bas grades, les malformations corticales de développement, les tubers ou encore l'inflammation (encéphalite de Rasmussen par exemple) (51).

d. Etiologies

Actuellement, 6 principales catégories étiologiques sont reconnues : les causes structurelles, génétiques, infectieuses, auto-immunes, métaboliques et inconnues.

Les causes structurelles sont souvent retrouvées lors de l'examen d'imagerie (scanner et/ou IRM) réalisé de façon systématique lors d'une première crise d'épilepsie. On retrouve généralement, en parallèle, des anomalies localisées lors de l'EEG de surface, permettant de conforter la suspicion étiologique.

Certaines épilepsies peuvent être d'origine supposée génétique. Il est difficile de mettre en évidence l'anomalie génétique en cause dans ces situations, et la présence d'antécédents familiaux et de pattern EEG est suffisante pour poser le diagnostic, en l'absence de confirmation génétique. De plus, les mutations sont souvent *de novo* et non héritées, ce qui rend difficile le diagnostic en l'absence d'antécédents familiaux.

Les étiologies infectieuses sont possibles, mais elles sont souvent aussi structurelles. Il est important de ne pas considérer un patient comme épileptique s'il présente une crise d'épilepsie dans un contexte aigu d'infection. A contrario, un patient ayant comme séquelle de méningite une épilepsie pourra être classé dans cette catégorie. Le même raisonnement est à effectuer pour les étiologies métaboliques.

Enfin, certaines épilepsies sont d'origine auto-immune, comme les épilepsies secondaires aux encéphalites limbiques, et d'autres restent d'origine inconnue (45).

III. Liens entre épilepsie et SEP

a. Généralités et épidémiologie

Initialement décrit en 1871 par Leube (apparition d'une dyspnée nocturne avec découverte de lésions démyélinisantes des ganglions de la base chez une patiente) (52), plusieurs cas reports ont par la suite été publiés, avec notamment celui de Störing en 1949, décrivant le cas d'un patient présentant des crises motrices répétées (Jacksoniennes) récidivantes, associées à des larges plages de démyélinisation dans les deux hémisphères (53), ou encore le cas de Spatt en 1995 à propos d'une patiente présentant une épilepsie partielle continue dans le cadre d'une SEP (54).

Depuis, de nombreuses études ont montré une prévalence de l'épilepsie dans la SEP variant de 0.9 à 10.8% selon les études, certaines prenant en compte les patients ayant présenté une crise avant leur pathologie inflammatoire et d'autres non (Annexe 2). Ces différentes études tendent à montrer une prévalence de l'épilepsie dans la SEP supérieure à celle de l'épilepsie dans la population générale évaluée à 0.5 à 0.8% (55).

b. Aspects cliniques

i. Formes cliniques de SEP

Comme précisé dans l'Annexe 2, de nombreuses études ont été publiées à propos de l'association épilepsie-SEP. Les résultats divergent selon les études, avec une majorité d'études retrouvant une prédominance de forme RR chez les patients présentant une crise d'épilepsie dans l'histoire de leur maladie. A l'inverse, une revue récente réalisée par Gasparini *et al.* ne retrouve pas de différence significative pour la distribution des formes cliniques entre les patients présentant une épilepsie et ceux n'en ayant pas présenté au cours de leur maladie (56).

Par ailleurs, la présence d'une SEP progressive augmente le risque de présenter une crise d'épilepsie (hazard ratio de 2.5) (57). Cette notion est confirmée par l'étude de Martinez-Juarez *et al.* qui mettent en évidence une plus grande incidence d'épilepsie chez les patients présentant une SEP de forme progressive (58). Benjamisen *et al.* décrivent, par ailleurs, un

nombre significativement plus important de conversion de forme RR vers la forme SP chez les patients ayant un antécédent de crise durant leur maladie (59).

Mahamud *et al.* décrivent une majorité de patients en forme RR de leur SEP lors de l'occurrence de la première crise d'épilepsie (50%). Lorsqu'ils étudient le risque de déclarer une épilepsie maladie selon la définition ILAE, celui-ci est similaire aux patients SEP-RR n'ayant pas d'antécédents d'épilepsie, c'est à dire < 60% (60). Ce résultat est aussi retrouvé par Burman *et al.*, avec une incidence cumulative d'épilepsie maladie similaire entre les patients SEP-RR et leurs témoins.

Il est difficile de conclure sur la supériorité d'un type de SEP chez les patients présentant une crise d'épilepsie, mais les différents articles sous entendent que les patients RR présentant une crise d'épilepsie ont une faible probabilité de convertir en épilepsie maladie, en cas de forme peu handicapante. Il faut tout de même garder en tête la possibilité d'aggravation de la SEP en forme secondairement progressive à la suite de l'occurrence d'une crise d'épilepsie. L'incidence cumulative d'épilepsie paraît plus importante chez les patients présentant une forme progressive avec un handicap avancé, ce qui peut être corrélé à la présence de lésion de la SG.

ii. Epilepsie comme Syndrome Cliniquement Isolé

En regardant les nombreuses études publiées sur l'association de SEP et épilepsie, il n'est pas rare de voir décrits des cas de patients ayant débuté leur pathologie par une crise d'épilepsie initiale. Initialement décrit en 1994 par Spatt avec un cas de crise dysphasique ayant permis le diagnostic de SEP (61), la notion de premier symptôme correspondant à la crise d'épilepsie est de plus en plus acceptée. Il s'agit de quelques patients, généralement < 10 dans les études publiées (Annexe 2), ce qui représente environ 10% des patients présentant une crise d'épilepsie durant leur SEP. Cette association est malgré tout assez fréquente et il convient de se poser la question de considérer la crise d'épilepsie comme un symptôme de la SEP, ce qui permettrait de réaliser des diagnostics plus précoces et d'éviter l'évolution vers le handicap. De plus, la question de l'intérêt de réaliser une ponction lombaire pour analyse du LCR et recherche de synthèse intra thécale en cas de premier épisode de crise d'épilepsie sans facteur déclenchant peut se poser, afin de ne pas méconnaître le diagnostic de SEP.

iii. Type d'épilepsie

A propos du type d'épilepsie, les études retrouvent une proportion importante de crises d'épilepsie partielles dans la SEP. Ces résultats sont en faveur de l'existence d'une pathologie focale cérébrale pouvant expliquer la symptomatologie, comme la présence de plaques de démyélinisation (62). A l'opposé, certains papiers décrivent une prédominance de crises généralisées, expliquées par des éléments déclencheurs multiples et multifocaux, ce qui suggère une implication immunologique chez certains patients (63–65).

Ces résultats discordants sont donc en faveur de l'existence de deux symptomatologies différentes :

- d'un côté les crises partielles en rapport avec une lésion focale, identifiée ou non, plutôt présente dans les pathologies RR et pouvant correspondre aux poussées
- de l'autre côté les crises d'épilepsie généralisées, qui auraient une implication immunologique et correspondraient à un autre moment de la pathologie durant l'évolution et en rapport avec des modifications cérébrales (atrophie cérébrale par exemple).

iv. Evolution de l'EDSS

Les études décrivent une pathologie plus handicapante chez les patients ayant présenté une crise d'épilepsie durant leur maladie, avec un EDSS médian évalué à 6.5 pour Dagiasi *et al.*, (7.5 pour les patients en forme SP et 6.5 pour les patients en forme PP) (66). Cette hypothèse est retrouvée dans la méta-analyse publiée par Gasparini *et al.* en 2017, qui retrouvait un EDSS plus élevé dans la population de SEP avec épilepsie que dans la population contrôle sans crise d'épilepsie mais avec la même durée d'évolution de SEP (56). Ces résultats sont aussi retrouvés dans la population canadienne (67).

Il est difficile de savoir si la crise d'épilepsie correspond à un facteur de risque d'une évolution rapide de la maladie, ou si un handicap important prédispose à la survenue de crise d'épilepsie. Burman *et al.* ont mis en évidence une association entre épilepsie, EDSS et durée d'évolution de la maladie en régression multiple. Chou *et al.* retrouvent deux fois plus de risque de mortalité chez les patients ayant présenté une crise d'épilepsie. Il y a donc un lien direct entre sévérité de la SEP et épilepsie, la survenue de crise présentant un argument

de mauvais pronostic, car le plus souvent présent chez les patients ayant une pathologie avancée avec un handicap (68).

c. Aspects radiologiques

La méta analyse récente réalisée par l'équipe de Gasparini et l'étude de l'équipe de Pack *et al.* mettent en évidence un âge plus jeune chez les patients présentant une crise d'épilepsie, avec l'hypothèse que les SEP débutant à un âge jeune sont associées à un processus inflammatoire plus agressif, avec une atteinte préférentielle du cortex cérébral (56,69). L'atteinte du cortex cérébrale avait déjà été décrite en 1993 dans une étude de Thompson *et al.*, étudiant les IRM de 7 patients ayant présenté des crises d'épilepsie avec, pour 6 d'entre eux, l'apparition de nouvelles lésions ou de prises de contraste. L'étude post mortem anatomopathologique a été réalisée chez un de ces patients, retrouvant une inflammation avec démyélinisation, impliquant les régions corticales ou sous corticales (70). Cendrowski *et al.* ont décrit l'analyse post mortem des cerveaux de 2 patients ayant présenté au moins une crise d'épilepsie durant leur maladie, tous deux présentaient une atrophie corticale, des lésions démyélinisantes corticales ou sous corticales ainsi qu'une perte de cellules nerveuses, expliquant probablement l'apparition de crises d'épilepsie généralisées (71). Cette hypothèse a été reprise par Kidd *et al.*, sur des effectifs plus importants, démontrant une atteinte corticale plus importante chez les patients présentant une épilepsie (72).

Il existe donc une corrélation entre la présence de lésions corticales/juxta-corticales et l'occurrence d'une crise d'épilepsie. La détection de lésion intra corticale pure est difficile à mettre en évidence en séquence T2 devant un temps de relaxation plus long et donc une résolution moins bonne. Plusieurs études montrent l'intérêt des nouvelles séquences afin de mettre en évidence ces lésions intracorticales pures : les séquences en Double Inversion Recupération (DIR) (73), l'association Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes (MP2RAGE) et T2* weighted sur IRM 7 Tesla (74) ou encore l'utilisation de séquence Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR), possible sur IRM 3 Tesla (75). Les articles les plus récents retrouvent une supériorité des séquences PSIR pour mettre en évidence l'accumulation de ces lésions, qui serait un signe indirect de la progression de la maladie (75,76).

L'atteinte de la substance grise est corrélée au handicap physique et cognitif, et ce pourrait correspondre à un marqueur de gravité de la SEP. L'atrophie de la substance grise, associée

à une atteinte cognitive plus importante, est liée à une progression de la SEP ainsi qu'à un moins bon contrôle de la pathologie épileptique (77,78).

La localisation préférentielle de l'atrophie et de l'atteinte de la substance grise semble être au niveau des lobes temporaux. Dans une étude de 2017 comparant des sujets avec SEP et notion d'au moins un épisode d'épilepsie à des patients SEP sans autres comorbidités, l'atteinte de la substance grise était localisée au niveau du lobe temporal, plus précisément au niveau des hippocampes, du lobe temporal latéral, du gyrus cingulaire et du cortex insulaire. La région temporomésiale était la plus atteinte par les lésions corticales, avant le système limbique et la région temporale latérale. L'atteinte d'une atrophie temporale et la présence de lésions de la substance grise constituaient des facteurs de risque de survenue d'épilepsie, à durée de maladie et atteinte de la substance blanche égale (79).

Les lésions responsables des crises ne sont pas toujours mises en évidence sur les imageries réalisées. Dans l'étude de Martinez-Lapiscina *et al.*, on retrouve chez seulement 40% de patients une corrélation anatomo-clinique (80). Ceci peut être expliqué soit par un délai entre la crise et l'imagerie trop long, avec régression partielle de l'activité radiologique, soit au contraire par une épileptogénèse qui se produit après la phase aiguë de la lésion inflammatoire.

d. Physiopathologie/Pathogénie

Actuellement, les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer la survenue de crise d'épilepsie chez les patients présentant une SEP ne sont pas encore élucidés. L'atteinte de la substance grise fait partie des hypothèses mais n'explique pas la totalité des symptômes. En 1972, l'hypothèse était que les cellules nerveuses sujettes à la démyélinisation présentaient une tendance à acquérir une susceptibilité épileptique lorsqu'il s'agissait de lésions corticales au niveau du corps calleux, des ganglions de la base et dans les régions périventriculaires (71). En 2000, Waxman *et al.* met en évidence des patterns de cellules nerveuses anormaux en cas de dégénérescence axonale, avec des anomalies au niveau des canaux sodiques affectant les propriétés des cellules (81). Cette hypothèse est reprise par Atmaca *et al.*, qui expliquent la tendance à présenter des crises d'épilepsie par une hyperstimulation des cellules présentant un changement d'expression des canaux sodiques (82).

D'autres équipes évoquent un rôle des cytokines relâchées par les LT ou des facteurs relâchés par les cellules gliales qui affecteraient les mécanismes physiopathologique des neurones sains, avec la synthèse d'anticorps responsable de l'épileptogénèse de certaines cellules, ou plus généralement la synthèse d'auto-anticorps responsable d'épileptogénèse due à une faille dans la BHE, tel que les anticorps Gly-R (63).

Certaines études soulignent des mécanismes géniques communs aux deux pathologies, tels que l'atteinte de canaux potassiques Kir1.4 (83), l'atteinte du gène VRK2 responsable de la synthèse d'une sérine thréonine kinase (84) ou encore l'hypométhylation du locus Z de la cathepsine, responsable de la propagation de la neuro-inflammation médiée par les IL1 β (85).

Enfin, il a été mis en évidence une dysfonction mitochondriale chez ces patients, associée à une perte de composant présynaptique et post synaptique du système de neurotransmission GABAergique, ce qui pourrait être responsable de l'initiation des crises d'épilepsie, secondaire aux déséquilibres dans la balance excitation/inhibition de la substance grise (86).

Article :

Prognostic impact of epileptic seizure in multiple sclerosis : a population-based study.

Abstract

Background: Epileptic seizures occur more often in patients with multiple sclerosis (MS) than in general population. They can occur either before the diagnosis or appear during the follow up of MS and they can be related or not to MS. Whatever their type, their prognostic impact on MS remains unclear.

Objective: The aim of the study is to quantify the prevalence of epileptic seizure in MS patients and to evaluate the prognosis of epileptic seizures in those patients.

Methods: Data were extracted from population-based registry in Lorraine-France.

Results: Among 6259 patients, 134 had at least one epileptic seizure (2.1%), 82 (1.2%) with a potential link with MS disease and 68 (1.1%) occurring after MS diagnosis. Patients with an epileptic seizure as first symptom (14 patients) had the same disease evolution than RR-MS patients. Patients who presented epileptic seizure during MS history (68 patients) reached faster EDSS 3.0 (10 years versus 13 years, $p=0.006$), 6.0 (12 years versus 27 years, $p=0.003$) and 7.0 (28 years versus 37 years, $p=0.004$) than patients without epileptic history (and had worse disability and more progressive course ($p<0.001$)). Patients with epileptic history not related with MS disease also had worse prognosis than patients without epileptic backgrounds.

Conclusion: Epilepsy has a higher prevalence in MS patients than in general population. Its prognostic impact is not uniform among patients with MS. Prognosis is impaired both in patients with epilepsy not related to MS and in patients with epilepsy occurring during the course of MS but not in patients with epilepsy occurring before diagnosis which might therefore be discussed as a first symptom of MS in some cases.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an auto-immune, inflammatory and neurodegenerative pathology which involves central nervous system (CNS). Initially viewed as a disease predominantly affecting white matter (WM), a cortical involvement had been revealed by improvement of neuroimaging techniques, with new sequences studied to improve screening for grey matter (GM) lesions^{1,2}. This cortical involvement can explain why studies report more epileptic seizures during MS than in general population, with a higher frequency of grey matter lesions in MS patients with epilepsy history³. This hypothesis was first described by Thompson in 1993⁴. Presently, prevalence of epilepsy during MS is estimated from 0.89% to 10.8%⁵⁻¹³, depending on the population studied, whereas the prevalence of epilepsy in general population is evaluated from 0.5 to 0.8%¹⁴.

Currently, epilepsy is not considered as a typical symptom of MS. Studies have reported that epilepsy can be the only symptom of relapse in MS^{15,16}, an acute episode of new disease activity, lasting more than 24 hours, without hyperthermia¹⁷. But patient who present only epileptic seizure with a MRI suggestive of MS are generally considered as a radiologically isolated syndrome (RIS), an incidental imaging findings suggesting inflammatory demyelination in the absence of clinical signs of symptoms¹⁸. Other studies showed that it can represent the first symptom of MS, which could be considered as a clinically isolated syndrom (CIS), a first episode of inflammatory demyelination^{10,19}.

However, as the occurrence of epileptic seizures during MS is quite rare, it remains complicated to assess the real prevalence of epilepsy related to MS and to evaluate the consequences of presenting an epileptic seizure, even isolated, on MS course.

On the basis of those preliminary data, the aim of this study is to quantify prevalence of epileptic seizure among MS patients from a population-based registry. Secondary objectives are to describe the characteristics of the epileptic seizure and MS of those patients and analyze the evolution of MS in patients with epileptic seizure as compared to those without.

Material and methods

Population

Patients were identified through the *Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques (ReISEP)*. ReISEP is an exhaustive certified registry of MS patients created in 1996²⁰, which includes almost all the patients diagnosed with MS in the Lorraine region. This registry is filled in prospectively with data from multiple sources (neurologists, rehabilitation centers, French Hospital Information System and the Health Insurance system database)²¹. The following information are collected: demographic data, age and symptoms at diagnostic, disease history, relapse, treatments, MRI, biological tests and Expanded Disability Status (EDSS) at all exams²². All these data are then anonymized and used in the standardized European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) System²³. All the patients gave their informed consents. Data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL n°8493536 and 8493536bis). Inclusion criteria in the registry was a diagnosis of MS disease, according to Poser criteria until 2002²⁴ and then to McDonald' ones revised in 2001, 2005, 2010²⁵⁻²⁷ and in 2017²⁸. All clinical subtypes were included: recurrent-remittent MS (RR-MS), primary progressive MS (PP-MS), secondary progressive MS (SP-MS), and phenotypes suggestive of MS, CIS and RIS. We specifically studied patients who had an epileptic seizure, even a single one, noted in the registry. Data from EDMUS registry were extracted on February 1st, 2019. We retrospectively reviewed every file, with all demographic, clinical, electrical, imaging and biological data at disposal to characterize epilepsy and assess temporality.

We included all patients filled in the registry who presented at least one occurrence of confirmed epileptic seizure before diagnosis of MS, at the diagnosis or after it.

Epileptic seizure

Since 2014 and International League Against Epilepsy (ILAE) criteria, epileptic disease can be diagnosed when someone had: 1) at least two unprovoked or reflex seizures more than 24 hours apart; 2) one unprovoked or reflex seizure and a probability of having another seizure similar to the general recurrence risk after two unprovoked seizures ($\geq 60\%$) over the next 10 years, or 3) an epilepsy syndrome²⁹. Revised classification of seizure types was done in 2017

to recognize that some seizures can have focal onset, generalized onset, unknown onset or remain unclassified^{30,31}.

For all patients who presented an epileptic seizure in the registry, we retrospectively studied their files to identify seizure types from the clinical description and electroencephalography (EEG) anomalies. The time delay between first epileptic seizure and MS first symptom was noted. To assess MS accountability, we looked for clinical symptoms, disease evolution, time between epileptic seizure and MS diagnosis, brain MRI and EEG results when available. Furthermore, we searched for other etiologies, metabolic or presumed genetic, according the personal or familial medical records.

Depending on the timing of the first epileptic seizure according to the beginning of MS and on the etiology of the epilepsy, we classified patients with a history of epilepsy in the following groups:

- Patients developing at least one seizure as the first MS symptom, with demonstrated clinical-radiological link or clinical-electrophysiological link (Epilepsy as a Definite CIS: D-CIS)
- Patients developing at least one epileptic seizure before MS, without a clearly defined etiology, that could be related to MS (Epilepsy as a probable CIS: P-CIS)
- Patients developing at least one epileptic seizure after the diagnosis of MS, without a clearly defined etiology, that could be related to MS (Epilepsy probably related to MS: PR-MS)
- Patients developing at least one epileptic seizure before or during MS history, with a clearly defined etiology not related to MS (Epilepsy Not Related to MS: NR-MS)
- Patients without history of epilepsy constituted Control Group.

Statistical analysis

Quantitative data were expressed as mean \pm Standard Deviation or as median values, categorical variables by frequency and percentage.

Because of groups sizes, the non-parametric Kruskal Wallis test was used to compare quantitative characteristics between groups. Percentage comparison was done using Chi-2 or Fisher Exact test when theoretical assumptions were not satisfied.

First symptoms of D-CIS and P-CIS patients were the epileptic seizure, and those patients were compared with RR-MS patients without epilepsy, as they have an acute relapse (epileptic seizure), with regressive symptoms and without clinical progression.

Both D-CIS group and P-CIS group were mixed, as epileptic seizure can correspond to the first relapse for both groups.

First occurrence of EDSS 3.0, 6.0 and 7.0 in each group were described with Kaplan-Meier curves and compared with Log-Rank test against control group.

For all analyses, p-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis were done with SAS 9.4 software, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Results

On the 1st of February 2019, a total of 6483 patients were collected in RelSEP. Among these patients, 6259 met MS criteria, 2842 (45.4%) were RR-MS patient, 1879 (30%) a SP-MS, 803 (12.8%) a PP-MS, 714 (11.4%) a CIS-MS, and 21 (0.3%) a RIS.

Prevalence of epilepsy in the population-based cohort

Among the 6259 MS patients of the registry, 154 had a reported history of epileptic seizures, and 143 had informative data on that supposed epileptic seizure. Eleven patients were excluded for lack of information into the file and 9 patients had a misdiagnosis of epileptic seizures. Among those 134 patients (2.1%), 52 (0.8%) had epileptic seizure that was not caused by MS and that could be considered as comorbidity: 12 had a presumed genetic etiology, 11 had a structural or metabolic etiology other than MS and 29 were idiopathic. Consequently, 82 patients had epileptic seizure with a possible causal link with MS, i.e. a prevalence of 1.3%, among whom 68 (1.1%) presented it after MS diagnosis.

Description of patients presenting an epileptic seizure as the first symptom

Epileptic seizure was the first symptom for 14 patients (0.2%). Link between inflammatory disease and epileptic seizure was confirmed for 5 patients (group D-CIS), either with clinical-radiological link or clinical-electrophysiological link and remained probable for 9 patients (group P-CIS), in whom epileptic focus was difficult to highlight. Mean time period between epileptic seizure and MS diagnosis (if usual symptoms were considered) was 34.2 ±46.3

months. Summary of clinical histories of the 5 patients with D-CIS are listed in Table 1 and Figure 1.

Among the 14 patients with epileptic seizure as first symptom (definite or probable), 2 are still in CIS form, 12 started a RR-MS form among whom 5 are now in SP-MS form. Looking at the seizure, 6 had focal to bilateral seizure, 1 focal onset and 5 multifocal onsets.

Comparison between patients presenting an epileptic seizure as first symptom and RR MS patients

When considering epileptic seizure as first symptom of MS, the comparison between groups D-CIS and P-CIS and RR-MS patients from the registry did not find any significant difference, except for delay between first symptom and first MRI (Additional Data). Notably, Kaplan Meier curves were not significantly different for the occurrence of second relapse ((log-rank $p=0.587$) (Figure 2) and not significant for the evolution toward irreversible handicap (EDSS 3.0) (Figure 3).

Description of MS patients who experienced an epileptic seizure during MS history

Among the 68 patients of the group PR-MS, 61 (89.7%) had an initial RR-MS form and 7 (10.3%) a PP-MS form. The time period between MS first symptom and epileptic seizures was 14.7 ± 10.0 years. When epileptic seizures occurred, 2 (2.9%) patients were still in CIS form, 7 (10.3%) in PP-MS form, 30 (44.1%) RR-MS form and 29 (42.6%) SP-MS form. Seizure had a focal onset for 12 patients (17.6%), supposed generalized onset in 40 patients (58.8%), focal to bilateral tonic-clonic for 6 patients (8.8%), unclassified in 3 (4.4%) and unknown onset in 7 (10.3%). Half of P-MS patients ($n=34$) had an EDSS ≤ 3.0 at first occurrence of seizure. At last follow up, 45 (66.2%) were in SP-MS form, 7 (10.3%) in PP-MS form and 16 (23.5%) in RR-MS form, and 44 (64.6%) had reached EDSS 6.0.

Comparison between patients presenting an epileptic seizure during MS history and control patients

Comparing MS patients who presented an epileptic seizure during MS history with MS patients without epileptic history showed some differences (Table 2). PR-MS patients had significantly more SP types ($p<0.001$) at last follow up, with a median EDSS higher than patients without epilepsy (6 versus 3; $p<0.001$). They were significantly younger at first relapse (27.0 ± 8.3 versus 32.7 ± 10.7 years; $p<0.001$) with a longer follow up (298.2 ± 122.6

months versus 199.9 ± 135.9 months; $p < 0.001$). MS types at disease onset showed no significant difference.

Looking at irreversible handicap, patients from PR-MS group reached EDSS 3.0, 6.0 and 7.0 significantly faster than Control Group patients ($p=0.006$, $p=0.003$ and $p=0.004$ respectively). The median time to reach the different stages of EDSS, for PR-MS group and control group, were respectively 10 years (IQR 6-13) and 13 (13-14) for EDSS 3.0, 12 years (IQR 17-25) and 27 (IQR 26-18) for EDSS 6.0 and 28 years (IQR 24-33) and 37 (IQR 35-38) for EDSS 7.0 (Figure 4).

Comparison between MS patients who had epileptic seizure not related to MS disease and MS patients without epileptic history

Among the 52 NR-MS patients, general characteristics were the same as Control Group patients, except for EDSS. They had an higher median EDSS at last follow up, respectively 4 versus 3 in control population ($p = 0.002$), with a time since disease onset non significantly different between both groups (respectively 199.9 ± 135.90 versus 190.4 ± 107.54 months, $p = 0.870$). Other characteristics were the same, at onset and during follow up (Table 3).

About first epileptic seizure, 11 (21.1%) had focal onset, 26 (50.0%) bilateral onset and 4 (7.7%) focal to bilateral seizure. Data were not found for 9 patients (17.3%) and 2 had unclassified seizures. Mean age at seizure was 23.5 ± 15.7 years, whereas mean age at MS onset was 33.3 ± 9.5 years. Most patients presented seizure before MS onset (37; 71.2%), with a delay with MS onset calculated at -116.4 ± 169.2 months.

Regarding irreversible handicap (EDSS 3.0), patients with NR-MS had significantly faster evolution than controls patients ($p < 0.001$), even if epileptic seizure was not related to MS disease (Figure 5).

Discussion

Our main results are the following: 1) prevalence of epilepsy in our large registry of MS is 2.1%, 1.1% when considering only seizures episodes occurring after the first symptom of MS, and 1.3% if episodes of seizures occurring before the first relapse of MS and not related to other causes are considered as the first symptom of MS; 2) patients who have epileptic seizure that can be considered as a first symptom of MS have the same disease evolution as

other RR-MS patients; 3) in opposition, patients who develop epileptic seizure after the diagnosis of MS have a worse prognosis than other MS patients, with higher EDSS and disability course; 4) MS patients who have epileptic occurrence from other causes and not related with MS history have worse prognosis than patients who never have epilepsy.

Epilepsy occurs more frequently in MS patients than in the general population. A recent review found 32 studies regarding comorbid neurologic disorders in MS from which mean incidence of seizures disorders was 2.3% and mean prevalence was 3.1%, including patients with epileptic history not related in MS and epileptic seizures before or at MS diagnosis ³². These numbers differ over studies depending on the methodology used, particularly depending on whether epileptic seizures occurring before MS onset are included or not. Moreover, distinction needs to be made between single epileptic seizure or epileptic disease with recurrence of epileptic seizures. In our study, we considered all epileptic seizures, even without recurrence, and calculated different prevalences according to the potential relationship with MS in order not to overestimate the prevalence of epileptic disorders in MS.

About the type of epilepsy, several studies have shown that patients suffer more from focal onset than from generalized onset ^{10,33,34}, but others found the opposite ^{8,35}. In our study, we found more generalized onset. With ILAE revisited classification, these data are not usable anymore and further investigations need to be done to assess whereas focal onset or generalized onset prevails in MS patients.

Epileptic seizure can be the initial clinical manifestation of MS. This was first described in 1961 by Drake and Macrae ⁶. More recently, few studies ^{10,16,19,36,37} described patients whose epileptic seizure was the first and only symptom of MS disease, with MRI showing inflammatory lesions. We described 14 patients in our cohort, who had for first symptom epileptic seizures and were diagnosed with a MS during the follow-up. It would be interesting to compare these 14 patients with patients issued from an epilepsy cohort who present MS. Regarding our data, these 14 patients did not differ from other RR-MS patients over our studied characteristics, suggesting that epilepsy may be considered as any other initial symptoms in those patients and as CIS. Future studies are needed to confirm our finding that epileptic seizure should be considered CIS.

As reported 1993 by Thompson *et al.* and by Spatt *et al.* in 2001, it is supposed to be two distinguishable groups of MS patients affected by epileptic seizures. On one hand, patients who present epileptic seizure during a relapse or at disease onset, preferentially during RR-type, without recurrent seizures, and on the other hand, patient who present seizures associated with a disease progression, often cognitive involvement and increasing disability, with a higher risk of recurrence ^{4,38}. Our study supports these findings by showing that the group initiating the disease with epileptic seizure had a good prognosis for inflammatory disease and the same evolution as MS patient without epileptic history. On the other hand, the other group presenting epileptic seizure during disease history had worse cognitive performance and poorer prognosis with a faster evolution toward severe handicap.

To assess this disease severity and progression, EDSS score was evaluated in patients with epileptic seizures. A recent review of 5 studies found that patients with epileptic history, as first symptom or during MS history, tended to have an higher EDSS scores compared to control patients ³⁹. Multiple logistic regression on data from Swedish population-based cohort showed that disease duration and EDSS score were associated with epilepsy, reaching statistical significance ⁴⁰. These findings were also reported with Zhang *et al.*, with an higher EDSS scores in epileptic MS patients ⁴¹. This tends to prove that epilepsy is a marker of disease activity, disability and severity. However, these studies did not separate patients according to time of epileptic seizure. Our study found no difference in the evolution of the disease for patients with epileptic seizure as first symptom but found worse prognosis according to the handicap, for patients presenting at least an epileptic seizure during MS history, and for patients with history of epileptic seizures. This suggests that prognosis is not uniform among patients with MS and epilepsy, varying according to the time of occurrence of epileptic seizure and to its relation with MS.

Recent studies confirmed that epileptic seizures are more frequently associated with progressive form of MS. Dagiassi *et al.* found that SP-MS course was predominant at the first seizure ⁴². Burman *et al.* showed that cumulative incidence of epilepsy was lower in RR-MS course (2.2%) than in patients with progressive disease (5.5%) ⁴⁰. Patients with an EDSS ≥ 7 had a cumulative incidence of epilepsy of 5.3%. These findings were confirmed by Mahamud *et al.*, who found the highest cumulative incidence of epilepsy in patients with progressive disease and advanced disability ⁴³. Our study is in agreement with these findings, as we had

more progressive forms in the group of patients which had an epileptic seizure during MS history, with worse prognosis according the handicap.

In our study, we differentiated epilepsy regarding to its relation with MS. We showed that having epileptic as a first symptom of MS is not related with a worse prognosis and that epilepsy can then be considered as a bare isolated symptom. In accordance with previous reports, we confirmed that the occurrence of epilepsy during the course of MS is a marker of severity. Finally, we observed that patients who had epilepsy from another cause and not related with MS disease also had a significantly worse progression of the handicap. This can be explained by the fact that the occurrence of any comorbidity in MS patients increase MS disability⁴¹. Also, there were more primary progressive patients in this group, which may be linked with higher disability. Such precise subdivisions among MS patients with epilepsy have never been studied before, and further studies need to be done to confirm our results.

Our study about the link between epileptic seizure and MS is the first analyzing patients issued from a “real life” cohort, with a large number of patients. As the data were collected prospectively and epilepsy was not one of the symptoms systematically described in the cohort, we were unable to confirm history of seizures in some cases, or to get important information about seizure. So, precise details about seizure could have been missed. On the same manner, focal onset of epileptic seizure can be underestimated when reported by witnesses. Furthermore, as cortical lesions were not considered as important localization for diagnosis of MS in the registry, those data could not be analyzed to assess their presence in our population. Finally, one of the limits of our study was the low number of patients presenting epileptic seizures as first symptom, the number of patients excluded because of the lack of data and the fact that some patients may not be considered as potential CIS in case of epileptic seizure with demyelinating lesions on MRI, and consequently not included in our registry, so that real prevalence may be under estimated. Particular focus should be made by further prospective studies on this group of patients.

Conclusion

Our study showed a prevalence of epileptic seizure in MS of 2.1%, considering all epileptic seizure, 1.3% considering only epileptic seizure related to MS. Furthermore, we underlined the different profiles of MS patients with epilepsy. In some cases, it can be considered as the

first symptom of inflammatory disease, with an evolution of the disease similar to that of other MS patients without epilepsy and with different inaugural symptoms. On the other hand, patients with epilepsy during MS disease have a worse prognosis and a more frequent evolution toward severe handicap. Moreover, even patients with epileptic seizure not related to MS have a worse prognosis and more severe handicap, which show that comorbidities can worsen disability, even if not related with MS.

Bibliography

1. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, et al. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1082–1092.
2. Harel A, Ceccarelli A, Farrell C, et al. Phase-Sensitive Inversion-Recovery MRI Improves Longitudinal Cortical Lesion Detection in Progressive MS. *PLOS ONE* 2016; 11: e0152180.
3. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 49–54.
4. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, et al. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1317–1320.
5. Fuglsang-Frederiksen V, Thygesen P. Seizures and psychopathology in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1952; 27: 17–41.
6. Drake WE, Macrae D. Epilepsy in multiple sclerosis. *Neurology* 1961; 11: 810–816.
7. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia* 1998; 39: 893–896.
8. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 983–986.
9. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 581–586.
10. Catenox H, Marignier R, Rittleng C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler J* 2011; 17: 96–102.
11. Krökki O, Bloigu R, Ansakorpi H, et al. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 72–77.
12. Uribe-San-Martín R, Ciampi-Díaz E, Suarez-Hernández F, et al. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure* 2014; 23: 81–83.

13. Benjaminsen E, Myhr K-M, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure* 2017; 52: 131–135.
14. Lesca G. Aspects génétiques des épilepsies. *EMC - Neurol* 2018; 15: 1–12.
15. Primavera A, Gianelli MV, Bandini F. Aphasic status epilepticus in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1996; 36: 374–377.
16. Gasparini E, Benuzzi F, Pugnaghi M, et al. Focal sensory-motor status epilepticus in multiple sclerosis due to a new cortical lesion. An EEG–fMRI co-registration study. *Seizure - Eur J Epilepsy* 2010; 19: 525–528.
17. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–911.
18. Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171: 698–706.
19. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24: 322–328.
20. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008; 15: 916–921.
21. El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F, et al. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2012; 18: 1244–1250.
22. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
23. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, et al. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 671–676.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.

25. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
26. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the ‘McDonald Criteria’. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
27. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
28. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173.
29. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482.
30. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530.
31. Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58: 531–542.
32. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler J* 2015; 21: 305–317.
33. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986; 27: 729–733.
34. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav EB* 2003; 4: 6–12.
35. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, et al. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 218–223.
36. Durmus H, Kurtuncu M, Tuzun E, et al. Comparative clinical characteristics of early- and adult-onset multiple sclerosis patients with seizures. *Acta Neurol Belg* 2013; 113: 421–426.

37. Gambardella A, Valentino P, Labate A, et al. Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2003; 30: 228–232.
38. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 2–9.
39. Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, et al. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2017; 38: 399–406.
40. Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study. *Neurology* 2017; 89: 2462–2468.
41. Zhang T, Tremlett H, Zhu F, et al. Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: e419–e427.
42. Dagiasi I, Vall V, Kumlien E, et al. Treatment of epilepsy in multiple sclerosis. *Seizure* 2018; 58: 47–51.
43. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Risk of epilepsy after a single seizure in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 854–860.

Tables and figures

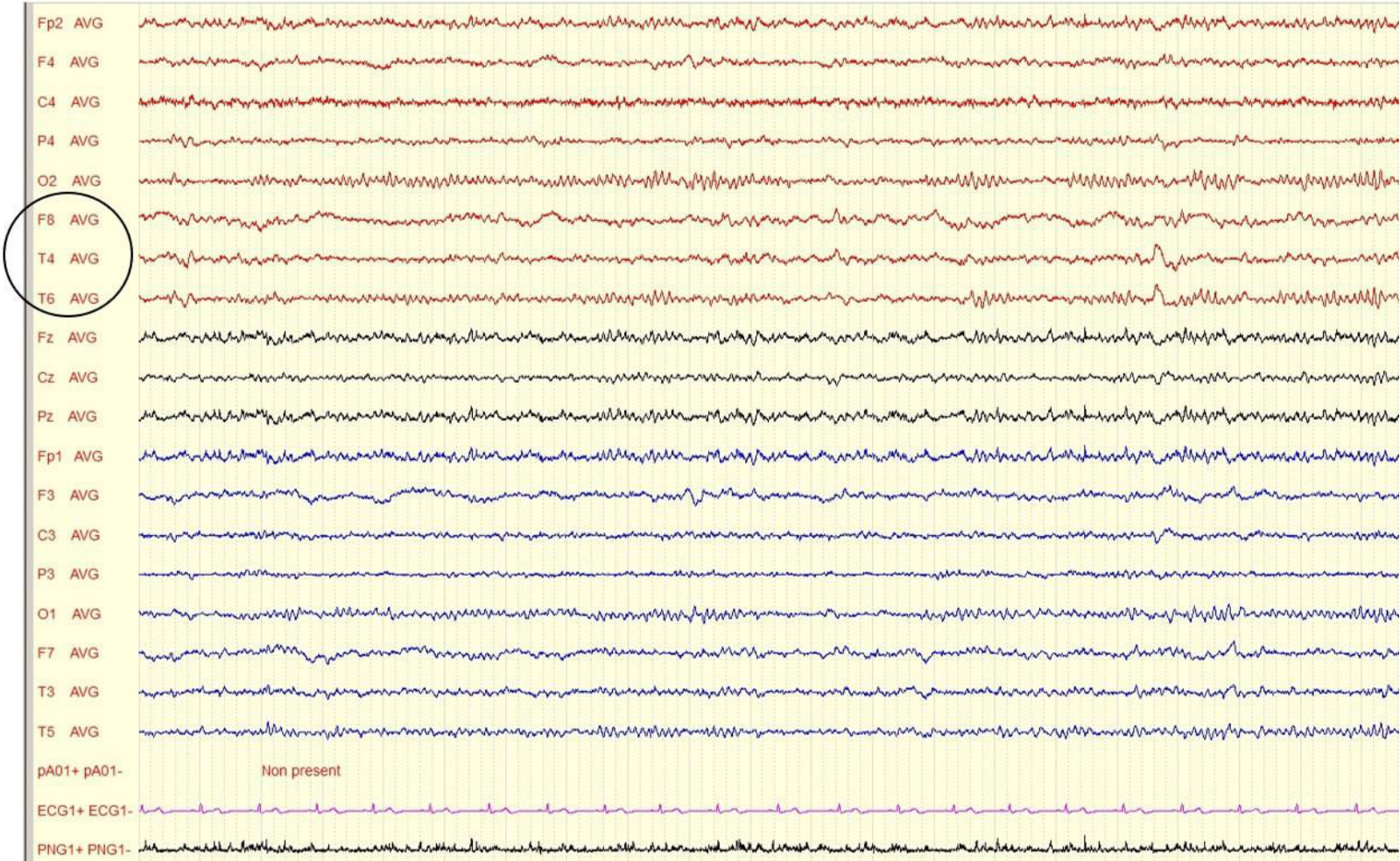
Table 1: description of patients from D-CIS group

Patient's number	Date of first seizure	Symptoms	EEG	Findings at MRI	CSF Analysis	2 nd symptoms	Date of MS diagnosis	Delay between first epileptic seizures and MS diagnosis
1	6 Apr 2006	visual hallucinations, cortical blindness and generalized tonico-clonic seizure	paroxysms in left temporo-occipital area	T2/FLAIR hypersignal in periventricular and juxtacortical areas, including a left occipital one	Rejection of LP	Sensory symptoms in July 2007	September 2007	1 year and 5 months
2	24 Feb 1997	spark vision and tonico-clonic seizure	Data not found	T2-Flair hyperintensity in left temporal lobe, enhancing with gadolinium	Oligoclonal bands	Optic neuritis in 2008	April 2008	11 years and 2 months
3	15 Jan 2013	deviation of the head to the right, a facial tension and then tonico-clonic convulsions	Normal	hyperintensity in left angular gyrus, enhancing with gadolinium	Oligoclonal bands	No relapse	June 2013 on MRI	5 months

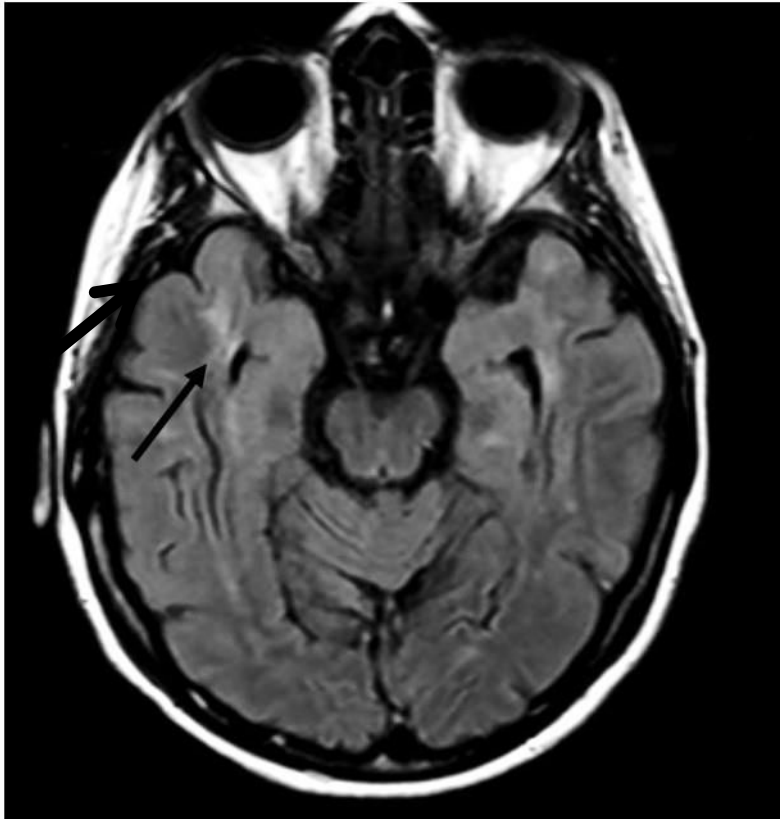
4	April 2015	blocking sensations and paresthesia with tingling of the right lower limb with extension on the trunk and the right upper limb, lasting a few minutes, several times a month	Normal	left lobule paracentral hyperintensity on T2-FLAIR	Oligoclonal bands	No relapse	March 2016 on MRI	11 months
5	6 Jan 2006	morpheic epileptic seizure	paroxysm discharge in right temporal region	hyperintensity T2-FLAIR in right temporal lobe, with gadolinium enhancement	Oligoclonal bands	Sensory symptoms in September 2006	September 2006	8 months

Figure 1: EEG (a) and MRI (b) imaging of patient 5:

a)



b)



The EEG showed focal low activity in right temporal region and MRI found hyperintensity T2-FLAIR in right temporal lobe.

Figure 2: Kaplan Meier curves comparing delay between disease onset and second relapse, for people with epilepsy as first symptom (solid curve) and RR-MS patients (dotted line).

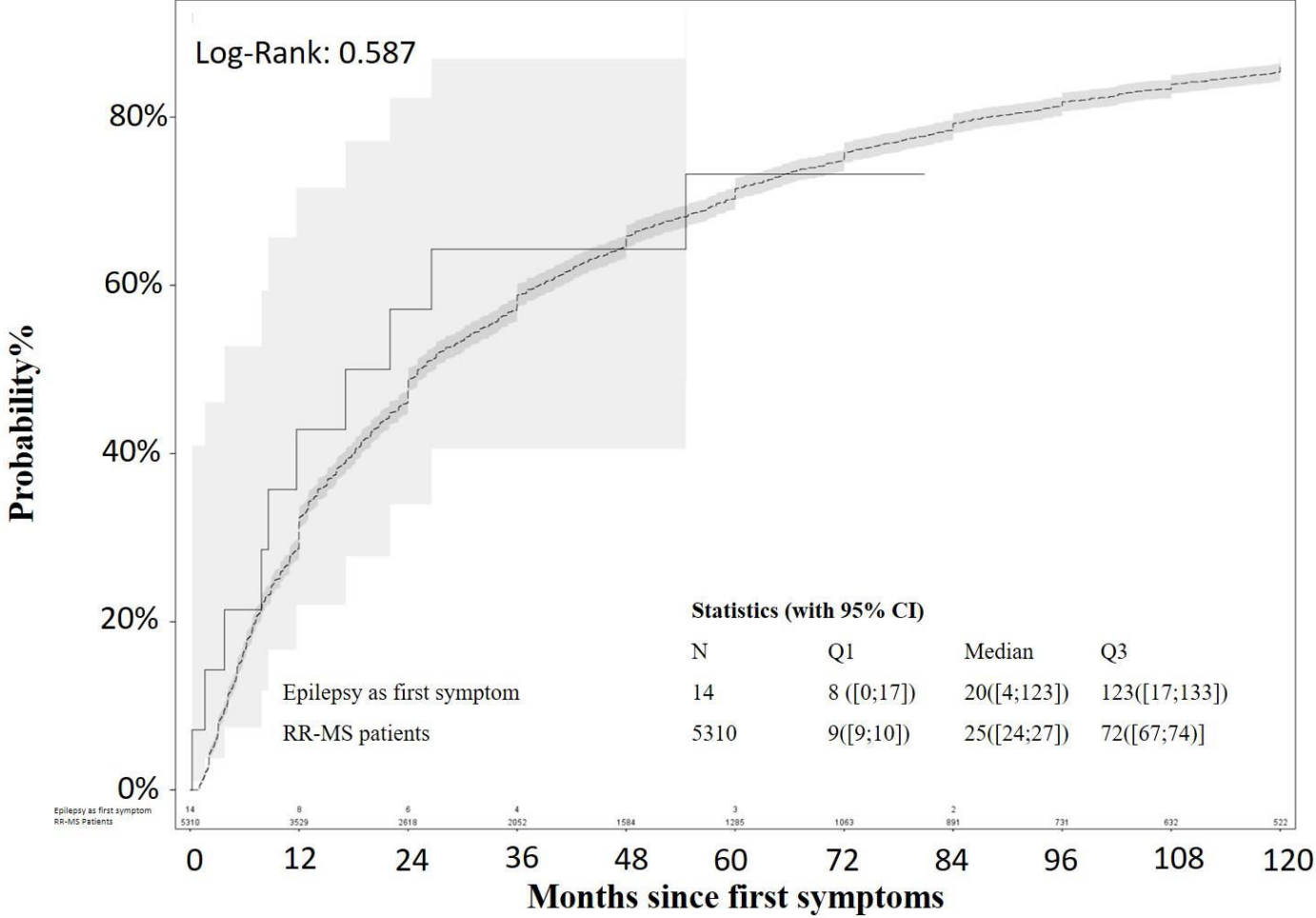


Figure 3: Kaplan Meier curves showing delay between disease onset and EDSS 3.0 for D-CIS and P-CIS (solid line) group and Control group (dotted line).

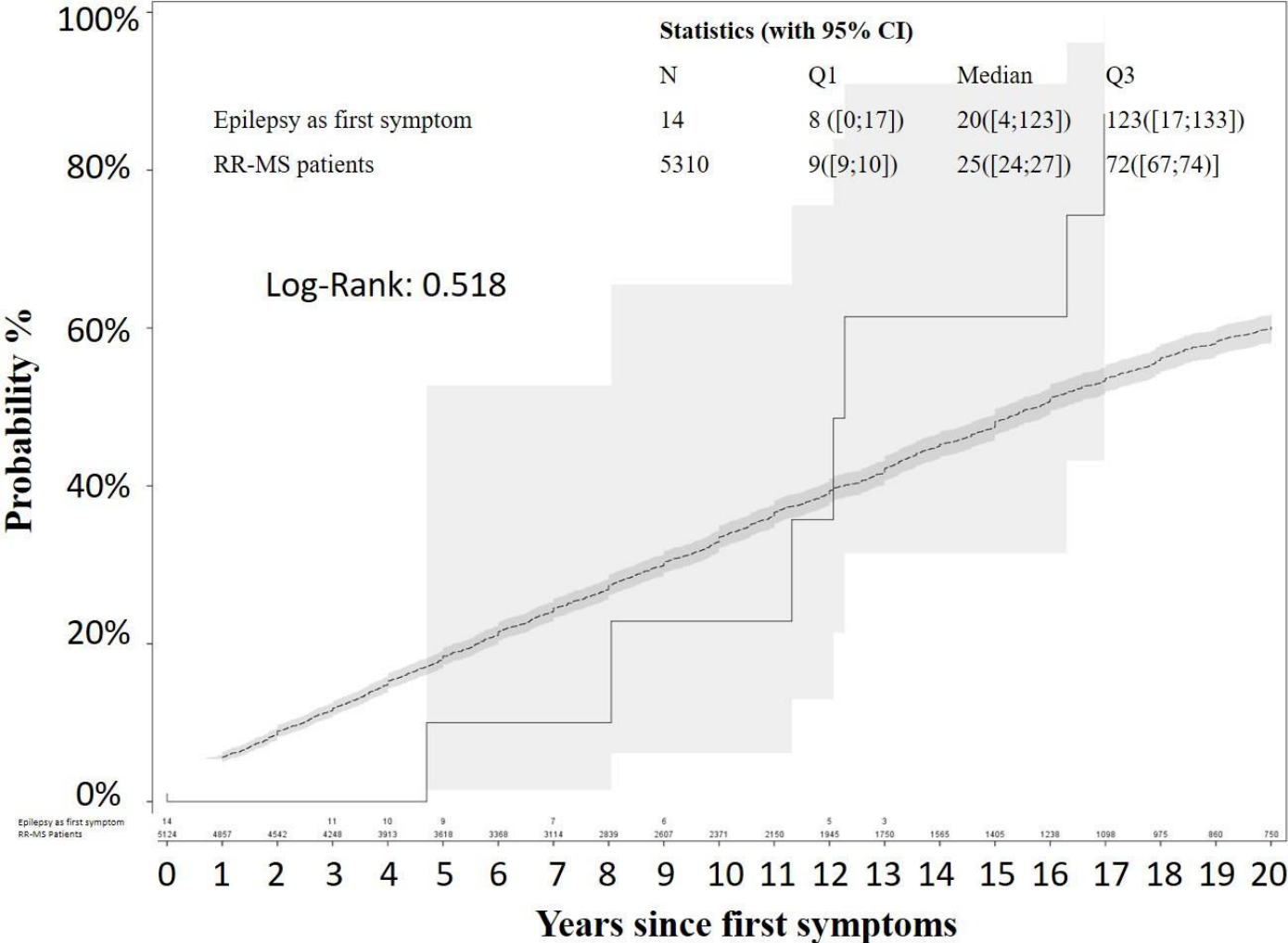
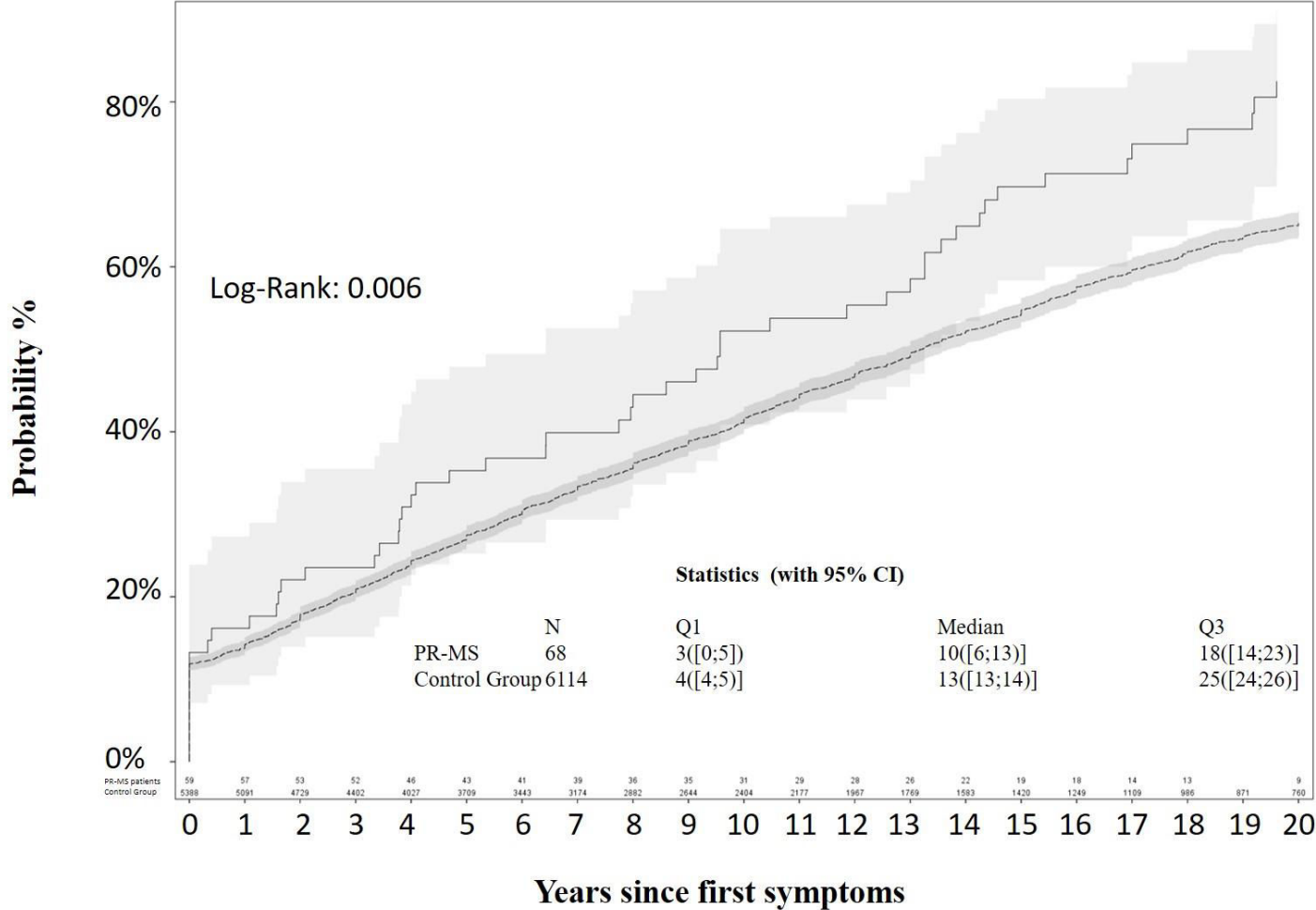


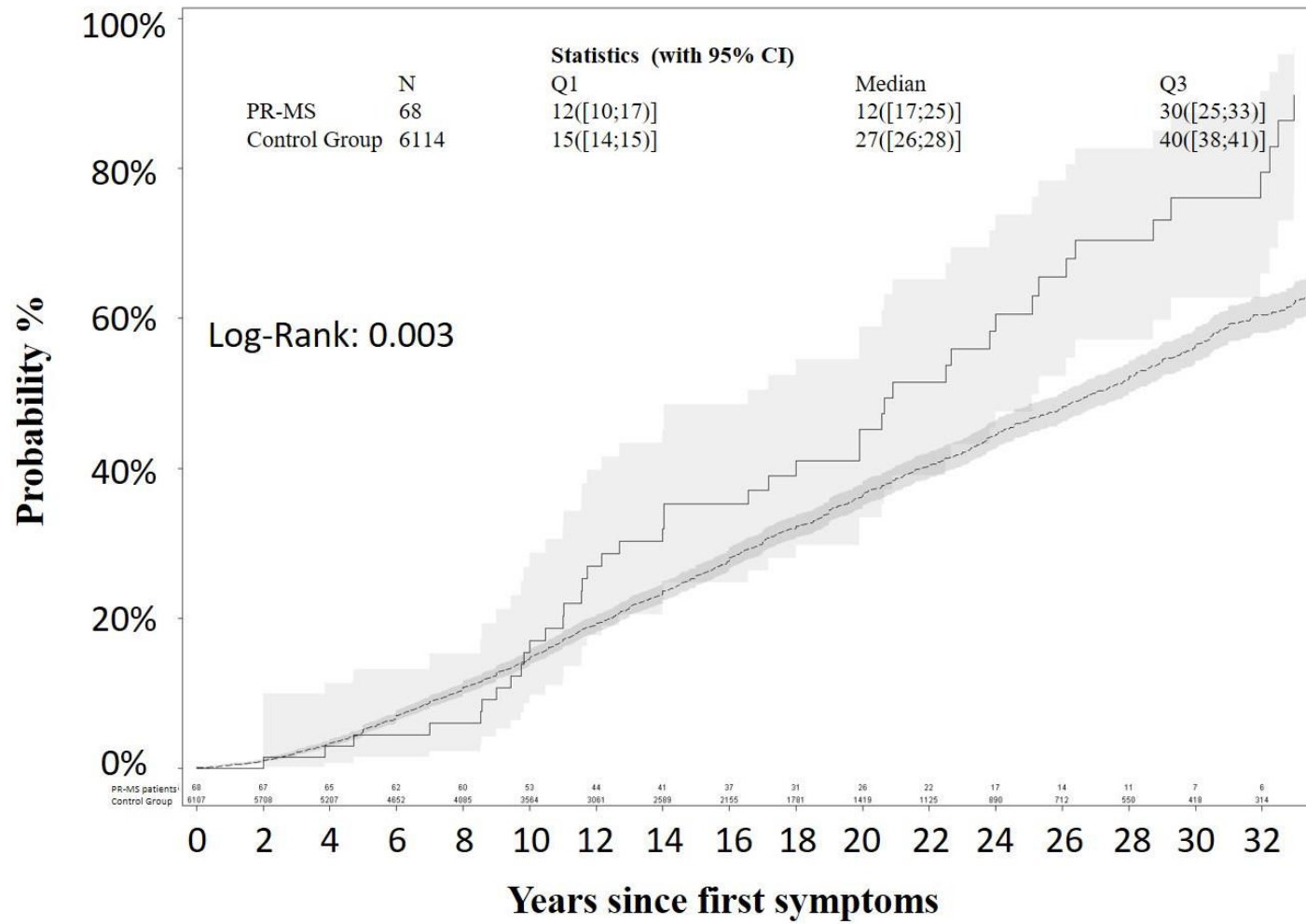
Table 2: comparison between PR-MS and Control Group

	Control Group N=6114	PR-MS N=68	Total N=6182	p values
Sex				0.925
Female	4374 (71.5%)	49 (72.1%)	4423 (71.5%)	
Male	1740 (28.5%)	19 (27.9%)	1759 (28.5%)	
MS type at last follow up				<0.001
RIS	21 (0.3%)	0 (0.0%)	21 (0.3%)	
CIS	710 (11.6%)	0 (0.0%)	710 (11.5%)	
RR	2792 (45.7%)	16 (23.5%)	2808 (45.4%)	
SP	1808 (29.6%)	45 (66.2%)	1853 (30.0%)	
PP	783 (12.8%)	7 (10.3%)	790 (12.8%)	
EDSS (handicap irreversible) at last follow up				<0.001
N	6114	68	6182	
mean (std)	3.6 (2.45)	5.7 (2.47)	3.6 (2.46)	
min - median - max	0 - 3.0 - 10	1 - 6.0 - 9	0 - 3.0 - 10	
FIRST RELAPSE :				
Age at first relapse				<0.001
N	6114	68	6182	
mean (std)	32.7 (10.7)	27.0 (8.3)	32.7 (10.7)	
min - median - max	4 - 32.0 - 72	12 - 26.0 - 56	4 - 31.0 - 72	
Delay disease onset and last follow up (months)				<0.001
N	6114	68	6182	
mean (std)	200 (136)	298 (123)	201 (136)	
min - median - max	0 - 180 - 828	46 - 309 - 601	0 - 181 - 828	
MS types				0.774
RIS	21 (0.3%)	0 (0.0%)	21 (0.3%)	
CIS	5310 (86.8%)	61 (89.7%)	5371 (86.9%)	
PP	783 (12.8%)	7 (10.3%)	790 (12.8%)	
EDSS after first relapse (handicap irreversible)				0.434
N	6114	68	6182	
mean (std)	1.4 (0.78)	1.4 (0.84)	1.4 (0.79)	
min - median - max	0 - 1.0 - 7	0 - 1.0 - 4	0 - 1.0 - 7	

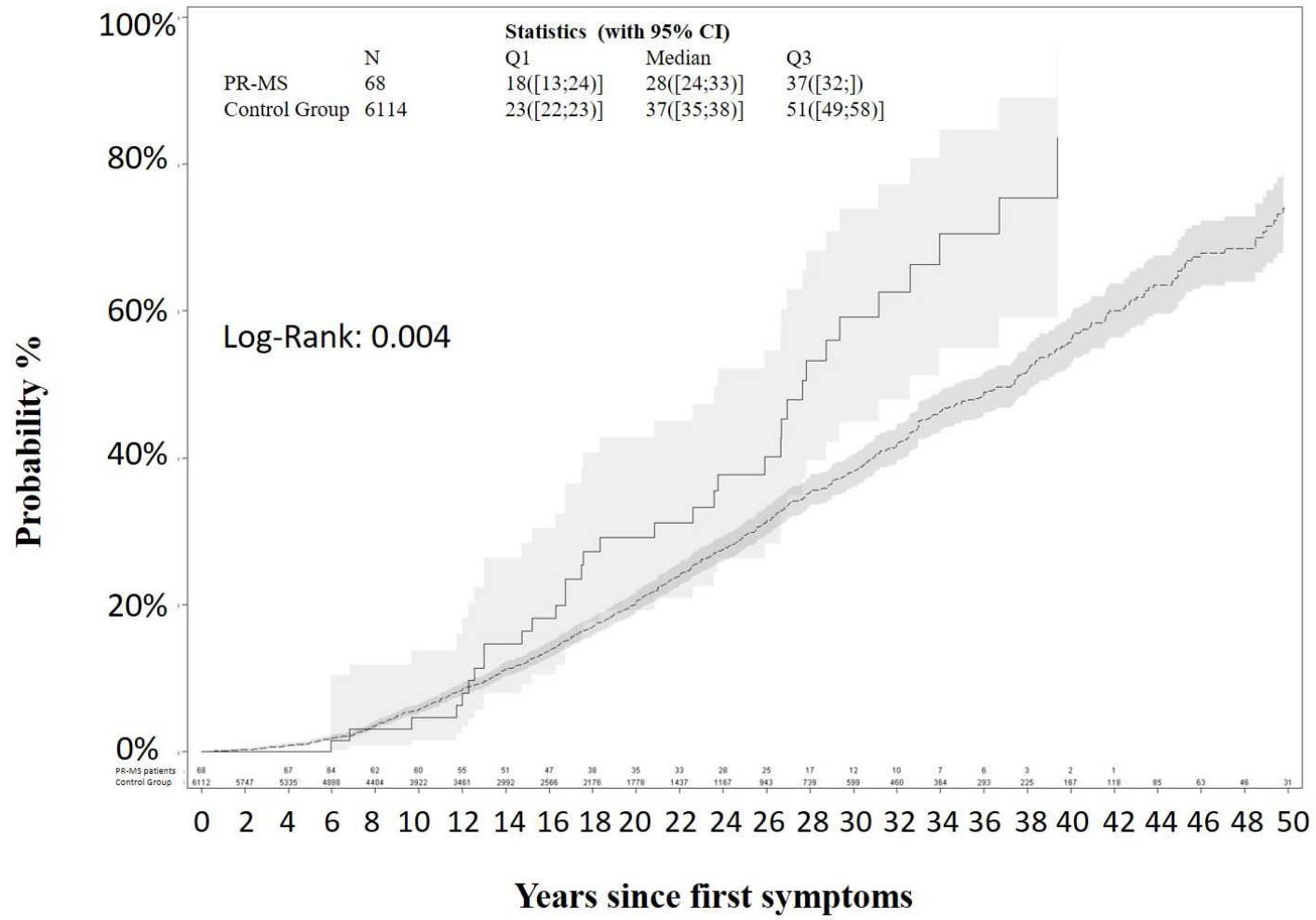
Figure 4: Kaplan Meier curves showing delay (in years) between disease onset and EDSS 3.0 (a), EDSS 6.0 (b) and EDSS 7.0 (c), for PR-MS (solid line) group and Control group (dotted line).



a)



b)

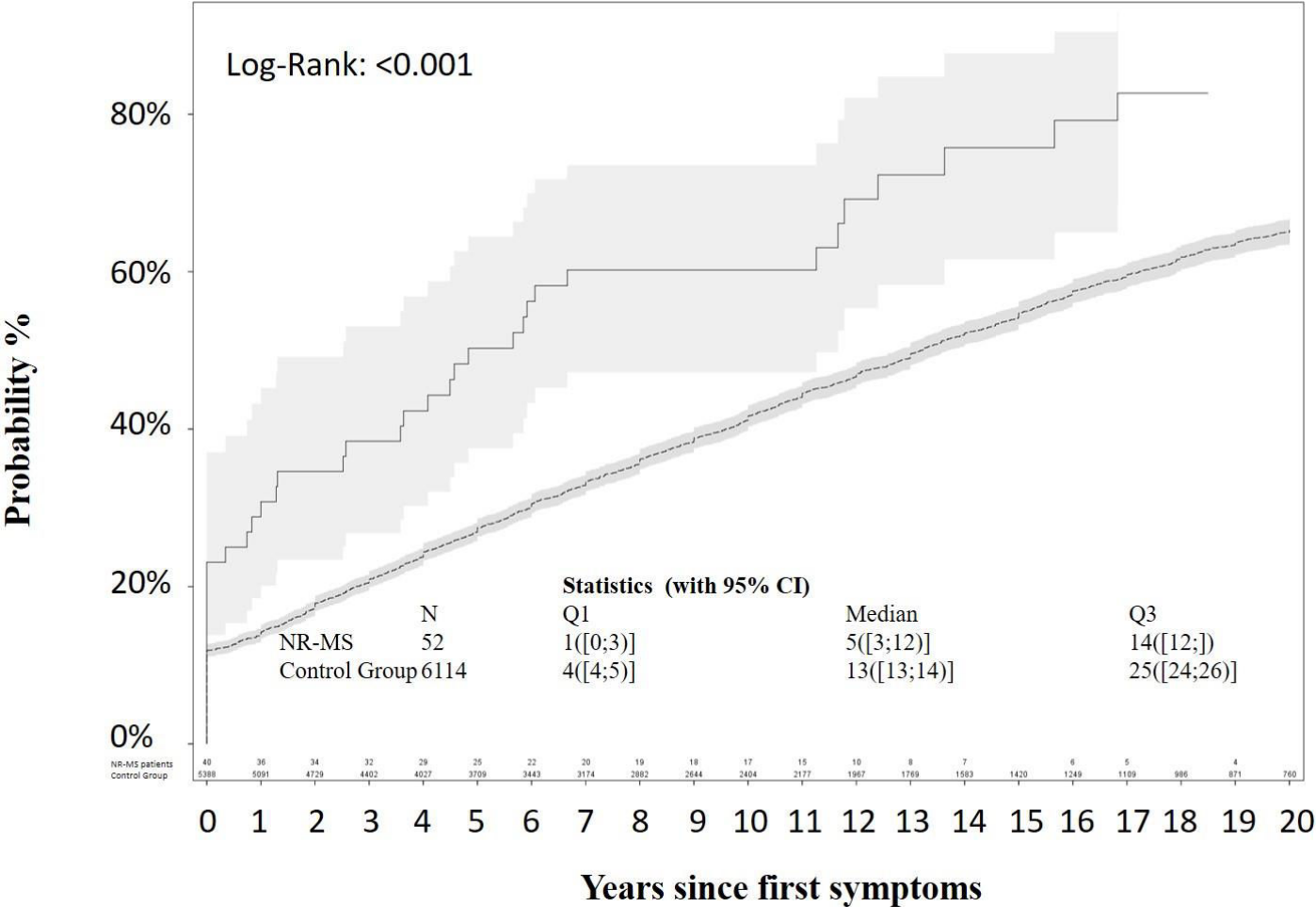


c)

Table 3: comparison of the characteristics of MS between P-MS group and control group.

	Control Group N=6114	P-MS N=52	Total N=6166	Tests
Sex				
Female	4374 (71.5%)	35 (67.3%)	4409 (71.5%)	0.501
Male	1740 (28.5%)	17 (32.7%)	1757 (28.5%)	
MS at last follow up				0.061
RIS	21 (0.3%)	0 (0.0%)	21 (0.3%)	
CIS	710 (11.6%)	1 (1.9%)	711 (11.5%)	
RR	2792 (45.7%)	25 (48.1%)	2817 (45.7%)	
SP	1808 (29.6%)	14 (26.9%)	1822 (29.5%)	
PP	783 (12.8%)	12 (23.1%)	795 (12.9%)	
EDSS (handicap irreversible) at last follow up				
N	6114	52	6166	
mean (std)	3.6 (2.45)	4.5 (2.32)	3.6 (2.45)	
min - median - max	0 - 3.0 - 10	1 - 4.0 - 9	0 - 3.0 - 10	
FIRST SYMPTOM :				
Age at first symptom				
N	6114	52	6166	0.519
mean (std)	32.7 (10.73)	33.3 (9.48)	32.8 (10.72)	
min - median - max	4 - 32.0 - 72	16 - 33.0 - 57	4 - 32.0 - 72	
Delay disease onset and last follow up (months)				
N	6114	52	6166	0.870
mean (std)	199.9 (135.90)	190.4 (107.54)	199.9 (135.68)	
min - median - max	0 - 180.0 - 828	33 - 163.4 - 485	0 - 180.0 - 828	
MS Type				0.094
RIS	21 (0.3%)	0 (0.0%)	21 (0.3%)	
CIS	5310 (86.8%)	40 (76.9%)	5350 (86.8%)	
PP	783 (12.8%)	12 (23.1%)	795 (12.9%)	
EDSS (handicap irreversible)				0.062
N	6114	52	6166	
mean (std)	1.4 (0.78)	1.7 (1.10)	1.4 (0.79)	
min - median - max	0 - 1.0 - 7	0 - 1.0 - 5	0 - 1.0 - 7	

Figure 5: Kaplan Meier curves for delay between disease onset and EDSS 3.0, between NR-MS (solid line) and Control Group (dotted line) groups.



Additional data: Comparison between D-MS and P-MS and RR-MS patients

	RR-MS patients N=5310	D-MS and P-MS N=14	Total N=5324	p value
Sex				
Female	3919 (73.8%)	10 (71.4%)	3929 (73.8%)	0.768
Male	1391 (26.2%)	4 (28.6%)	1395 (26.2%)	
MS type at last follow up				
CIS	710 (13.4%)	2 (14.3%)	712 (13.4%)	1.000
RR	2792 (52.6%)	7 (50.0%)	2799 (52.6%)	
SP	1808 (34.0%)	5 (35.7%)	1813 (34.1%)	
EDSS (handicap irreversible) at last follow up				
N	5310	14	5324	0.513
mean (std)	3.2 (2.33)	2.8 (2.12)	3.2 (2.33)	
min - median - max	0 - 2.0 - 9	1 - 2.5 - 7	0 - 2.0 - 9	
0	24 (0.5%)	0 (0.0%)	24 (0.5%)	
1	1730 (32.6%)	6 (42.9%)	1736 (32.6%)	
2	1031 (19.4%)	1 (7.1%)	1032 (19.4%)	
3	581 (10.9%)	4 (28.6%)	585 (11.0%)	
4	444 (8.4%)	0 (0.0%)	444 (8.3%)	
5	288 (5.4%)	0 (0.0%)	288 (5.4%)	
6	572 (10.8%)	2 (14.3%)	574 (10.8%)	
7	317 (6.0%)	1 (7.1%)	318 (6.0%)	
8	233 (4.4%)	0 (0.0%)	233 (4.4%)	
9	90 (1.7%)	0 (0.0%)	90 (1.7%)	
First symptoms :				
Age at first symptoms				
N	5310	14	5324	0.270
mean (std)	31.3 (9.90)	28.8 (10.54)	31.3 (9.90)	
min - median - max	4 - 30.0 - 72	15 - 24.5 - 50	4 - 30.0 - 72	

Delay disease onset-last follow up (months)				
N	5310	14	5324	0.227
mean (std)	200.0 (138.26)	156.8 (127.11)	199.9 (138.24)	
min - median - max	0 - 179.9 - 828	27 - 99.2 - 417	0 - 179.9 - 828	
EDSS (handicap irreversible)				
N	5310	14	5324	0.161
mean (std)	1.2 (0.53)	1.0 (0.00)	1.2 (0.53)	
min - median - max	0 - 1.0 - 6	1 - 1.0 - 1	0 - 1.0 - 6	
0 - ≤ 3	5282 (99.5%)	14 (100.0%)	5296 (99.5%)	
4 - ≤ 6	28 (0.5%)	0 (0.0%)	28 (0.5%)	
FIRST MRI:				
Delay 1st symptoms-MRI (months)				
N	5103	14	5117	0.044
mean (std)	68.0 (100.85)	32.8 (74.69)	67.9 (100.80)	
min - median - max	-1 - 16.3 - 673	0 - 2.7 - 221	-1 - 16.1 - 673	
FIRST LP:				
Delay 1st symptoms-LP (months)				
N	3070	8	3078	0.770
mean (std)	44.3 (77.90)	26.4 (46.30)	44.3 (77.84)	
min - median - max	-0 - 8.2 - 675	1 - 8.9 - 139	-0 - 8.2 - 675	
BOC +	2631 (49.5%)	7 (50.0%)	2638 (49.5%)	1.000

Discussion et conclusion

I. Discussion sur les résultats de l'étude

L'objectif de notre thèse était d'évaluer la prévalence d'épilepsie au sein de notre registre lorrain de sclérose en plaques. De plus, nous souhaitions décrire les différentes caractéristiques de ces patients afin de les comparer aux autres patients présentant une SEP, pour attester si la présence d'une crise d'épilepsie au cours de la maladie correspondait à un facteur déterminant dans l'évolution de celle-ci. Enfin, nous voulions étudier plus spécifiquement les patients ayant présenté une crise d'épilepsie en symptôme initial de la SEP, avec un lien électrico-clinique ou radiologico-clinique reliant les deux.

Concernant la prévalence de l'épilepsie, nous avons retrouvé une prévalence plus importante de l'épilepsie chez les patients présentant une SEP que dans la population générale. Cette prévalence élevée se retrouve dans tous les cas de figures, lorsqu'on considère les crises d'épilepsie à n'importe quel moment de la vie des patients présentant une SEP, lorsqu'on considère que la crise a un lien avec la maladie ou non, mais aussi lorsque l'on prend en compte seulement les crises survenues avant ou au diagnostic de la SEP ou seulement les crises survenues après le diagnostic de SEP, n'ayant pas d'autres explications que l'évolution de la SEP. En parallèle, il aurait été intéressant d'évaluer la prévalence de la SEP dans une cohorte de patients épileptiques, afin d'évaluer si la réciprocity de notre hypothèse était correcte.

Concernant le groupe de patients ayant présenté une crise d'épilepsie comme premier symptôme de SEP, nous n'avons retrouvé que 14 patients pouvant remplir ces critères dans le registre. Dans certains autres cas, il était difficile de confirmer l'existence d'un lien entre la crise et la SEP, soit par absence de données dans les différents dossiers, soit par un délai trop important entre l'imagerie et la crise, ne permettant pas de mettre en évidence de lésion active pouvant affirmer ce lien. De plus, nous n'étions pas en possession de tous les EEG chez ces patients, ni de toutes les imageries. Tous ces éléments ont donc pu conduire à des exclusions de patients à tort.

En comparant ces patients aux patients présentant une SEP de type RR, il a été possible de mettre en évidence une évolution similaire entre ces groupes concernant leur EDSS, ce qui

est un argument en faveur du fait que l'épilepsie peut correspondre à un premier symptôme de SEP et qu'il n'est pas responsable d'une évolution plus grave de la pathologie, sous réserve du petit effectif de notre étude. Toutes les courbes de Kaplan Meier n'ont pu être analysées devant le faible effectif de ce groupe. Des études complémentaires avec de plus grands effectifs sont nécessaires pour confirmer ce résultat, avec analyse, pour chaque patient, de l'EEG ainsi que de l'IRM, pour ne pas méconnaître un lien entre épilepsie et SEP.

Notre étude a par ailleurs mis en évidence une évolution plus rapide de l'EDSS chez les patients présentant une crise non plus inaugurale mais survenant durant l'évolution de la SEP comparativement aux patients contrôles, ainsi qu'une majorité de patients en forme progressive dans ce groupe. Ces résultats sont concordants avec la notion de mauvais pronostic de la survenue de crise d'épilepsie au cours de l'évolution d'une SEP.

Cette évolution plus rapide était aussi retrouvée chez les patients ayant un antécédent d'épilepsie non reliée à la SEP, ce qui montre que la présence de comorbidités chez les patients présentant une SEP peut être un facteur de mauvais pronostic. De nouveau, les courbes de Kaplan Meier évaluant le délai pour parvenir à une EDSS 6.0 et 7.0 n'ont pu être analysées du fait du faible effectif.

II. Perspectives

Dans notre étude, nous n'avons pas évalué les aspects thérapeutiques chez ces patients. Au niveau de la littérature, on retrouve plusieurs hypothèses : soit celle que les médicaments antiépileptiques aggravent les symptômes cliniques de la SEP, soit à l'inverse que les médicaments utilisés dans le cadre de la SEP peuvent majorer le risque de crises d'épilepsie. Dans leur étude réalisée sur 3 ans, Solaro *et al.* ont montré que la carbamazépine causait plus d'effets secondaires que la lamotrigine ou la gabapentine, avec des épisodes d'aggravations des symptômes cliniques pouvant ressembler à des poussées (87). Au niveau des traitements propres à la sclérose en plaques, le baclofène en voie orale ou intra thécale a été associée avec une augmentation du risque de crises d'épilepsie (88). Plusieurs études sur les interférons- β ont montré une augmentation des convulsions, mais l'explication exacte pouvant expliquer ce lien n'est pas encore déterminée (89). Plusieurs états de mal épileptiques ont été rapporté avec le dalfampridine, ainsi que l'occurrence de crises d'épilepsie (90). A l'inverse, certaines études récentes ont montré un bénéfice à l'acétate de

glatiramère sur les crises induites chez le rat, diminuant l'activité épileptique. il semblerait que l'acétate de glatiramère ait un double effet protecteur chez les rats présentant une épilepsie maladie, à la fois neuro-exciteur diminuant l'excitotoxicité, et anti démyélinisant réduisant la sévérité des convulsions (91,92).

Au niveau de l'imagerie, nous n'avons pas pu évaluer l'importance des lésions corticales chez nos patients. Cette localisation ne faisant partie des critères que depuis récemment, elle n'était pas encore renseignée dans le registre. Il est malgré tout possible que certaines de ces lésions soient déjà prises en compte, en les considérant comme des lésions juxta-corticales.

De plus, la présence d'une atrophie cérébrale chez nos patients n'a pas pu être évaluée non plus. Avec les techniques actuelles d'imagerie utilisées en routine, il est difficile d'avoir des mesures objectives pour quantifier celle-ci.

D'autres études sont nécessaires, avec l'amélioration constante des techniques d'imagerie, afin d'évaluer l'importance de l'atrophie cérébrale ainsi que des lésions corticales dans la SEP, afin de voir s'il existe une corrélation entre les données d'imagerie et la présence, la récurrence ou encore l'importance des crises d'épilepsie chez ces patients, comme cela a déjà pu être supposé (78).

Depuis longtemps décrite chez les patients présentant une sclérose en plaques, l'atteinte cognitive fait partie de l'évolution habituelle chez ces patients, associant une atteinte des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement de l'information ainsi que de la mémoire à long terme (93). La présence de lésions corticales ainsi qu'une atteinte diffuse de la substance grise (microscopiquement ou avec atrophie macroscopique) est associée une atteinte cognitive et est prédictive d'une détérioration cognitive (94). L'atteinte de la substance grise, plus que celle de la substance blanche, est associée à une progression physique et cognitive (95). Nous n'avons pas pu étudier les fonctions cognitives de nos patients, mais il pourrait être intéressant de rechercher une corrélation entre atteinte cognitive, atrophie cérébrale et épilepsie. De plus, cette atteinte cognitive étant reliée à l'atrophie cérébrale, et plus précisément corticale, il serait intéressant de comparer le profil cognitif des patients SEP aux patients présentant une maladie d'Alzheimer, qui peut être secondaire à une atrophie corticale, surtout dans les formes épargnant l'hippocampe (96),

sachant qu'une revue récente sur la coexistence de la maladie d'Alzheimer et la SEP a été effectuée, ne retrouvant que quelques rapports de cas (97).

III. Conclusion

En conclusion, notre étude a permis de montrer l'importance de l'épilepsie chez les patients présentant une sclérose en plaques, avec une prévalence plus importante que dans la population générale d'après les données de la littérature. Lorsque l'épilepsie est présente au début de la maladie, l'évolution de la SEP est similaire à celle des patients n'ayant pas présenté de crises, sans aggravation majeure de leur handicap. A l'inverse, lorsqu'un patient présente une crise d'épilepsie durant l'évolution de la SEP, celle-ci est évocatrice de mauvais pronostic avec des handicaps plus importants. Enfin, l'occurrence d'une crise d'épilepsie n'ayant pas de lien avec la SEP entraîne une majoration du handicap de ces patients.

Bibliographie

1. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work Read Mass.* 2015;52(4):725-34.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 28 sept 2000;343(13):938-52.
3. McFarlin DE, McFarland HF. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 nov 1982;307(19):1183-8.
4. McFarlin DE, McFarland HF. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 11 nov 1982;307(20):1246-51.
5. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol.* juin 2017;264(6):1185-92.
6. El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F, LORSEP Group. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2012;18(9):1244-50.
7. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 29 janv 1998;338(5):278-85.
8. Salou M, Ngonu AE, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne.* 8 août 2013;34(8):479-86.
9. Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain J Neurol.* 1 juill 2018;141(7):2066-82.
10. Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci.* nov 2008;29(11):558-65.
11. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol.* juin 1999;12(3):295-302.
12. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 1 févr 2012;11(2):157-69.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 2001;50(1):121-7.
14. Chen JJ, Carletti F, Young V, Mckean D, Quaghebeur G. MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Clin Radiol.* 1 sept 2016;71(9):815-27.
15. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* mars 2016;15(3):292-303.

16. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* mars 1983;13(3):227-31.
17. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol.* juin 2005;62(6):865-70.
18. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 1994;57(8):897-902.
19. Lourenco P, Shirani A, Saeedi J, Oger J, Schreiber WE, Tremlett H. Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid markers in multiple sclerosis: associations with disease course and progression. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2013;19(5):577-84.
20. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». *Ann Neurol.* déc 2005;58(6):840-6.
21. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.
22. 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.* févr 2018;17(2):162-73.
23. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* avr 1996;46(4):907-11.
24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
25. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
26. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 1 juill 2010;133(7):1900-13.
27. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* avr 2005;46(4):470-2.
28. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* avr 2010;51(4):671-5.
29. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 1 sept 2015;17(3):243-53.

30. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. sept 2011;52 Suppl 7:2-26.
31. Baulac S, Depaulis A, Kahane P. Épilepsie | Inserm - La science pour la santé [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
32. Behr C, Goltzene MA, Kosmalski G, Hirsch E, Ryvlin P. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 1 janv 2016;172(1):27-36.
33. Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. *Ann Fr Anesth Réanimation*. Fév 2001;20(2):97-107.
34. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Oxford, England: Little, Brown & Co.; 1954. xv, 896. (Epilepsy and the functional anatomy of the human brain).
35. Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci*. févr 1988;11(2):63-8.
36. Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol*. 1 juill 2002;1(3):173-81.
37. Bernard C. Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. *Presse Médicale*. 10 mars 2011;40(3):256-64.
38. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Aronica E, Iyer AM, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med*. avr 2010;16(4):413-9.
39. Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M, Zha Q, Keebaugh A, Fok K, et al. Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2 juin 2010;30(22):7484-94.
40. Becker AJ, Pitsch J, Sochivko D, Opitz T, Staniek M, Chen C-C, et al. Transcriptional upregulation of Cav3.2 mediates epileptogenesis in the pilocarpine model of epilepsy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 3 déc 2008;28(49):13341-53.
41. Gastaut H, Magnus O, Caveness W. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. déc 1964;5:297-306.
42. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1969;10:Suppl:14-21.
43. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
44. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.

45. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
46. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
47. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, et al. Recommandations françaises sur l'électroencéphalogramme. *Neurophysiol Clin*. 6 déc 2014;44(6):515-612.
48. Hinners J. Epilepsy and Magnetic Resonance Imaging. *Radiol Technol*. mai 2018;89(5):467-84.
49. Zimatore DS, Trentadue M, Castellaro M, Ferlisi M, Piovan E, Calabrese M. A case of epilepsy in multiple sclerosis: Three-dimensional double inversion recovery sequences revealed cortical dysplasia. *Neuroradiol J*. août 2017;30(4):352-5.
50. Rüber T, David B, Elger CE. MRI in epilepsy: clinical standard and evolution. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(2):223-31.
51. Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Contin Minneap Minn*. juin 2013;19(3 Epilepsy):623-42.
52. Leube W. Ueber multiple inselformige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. *Dtsch Arch Klin Med*. 1871;8:1-29.
53. Störing. Epilepsie und multiple Sklerose. 1940;(112):45-75.
54. Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B. Epilepsia partialis continua in multiple sclerosis. *The Lancet*. 11 mars 1995;345(8950):658-9.
55. Lesca G. Aspects génétiques des épilepsies. *EMC - Neurol*. 2018;15(3):1-12.
56. Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, Sueri C, Cianci V, Russo C, et al. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. mars 2017;38(3):399-406.
57. Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study. *Neurology*. 12 déc 2017;89(24):2462-8.
58. Martínez-Juárez IE, López-Meza E, González-Aragón Ma del CF, Ramírez-Bermúdez J, Corona T. Epilepsy and multiple sclerosis: Increased risk among progressive forms. *Epilepsy Res*. 1 avr 2009;84(2):250-3.
59. Benjaminsen E, Myhr K-M, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure*. nov 2017;52:131-5.
60. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Risk of epilepsy after a single seizure in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(6):854-60.
61. Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B. Simple Dysphasic Seizures as the Sole Manifestation of Relapse in Multiple Sclerosis. *Epilepsia*. nov 1994;35(6):1342-5.

62. Engelsen BA, Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure*. 1 oct 1997;6(5):377-82.
63. Durmus H, Kurtuncu M, Tuzun E, Pehlivan M, Akman-Demir G, Yapıcı Z, et al. Comparative clinical characteristics of early- and adult-onset multiple sclerosis patients with seizures. *Acta Neurol Belg*. 1 déc 2013;113(4):421-6.
64. Sokić DV, Stojsavljević N, Drulović J, Dujmović I, Mesaroš Š, Ercegovac M, et al. Seizures in Multiple Sclerosis. *Epilepsia*. 23 janv 2001;42(1):72-9.
65. Shaygannejad V, Ashtari F, Zare M, Ghasemi M, Norouzi R, Maghzi H. Seizure characteristics in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. mars 2013;18(Suppl 1):S74-77.
66. Dagiasi I, Vall V, Kumlien E, Burman J, Zelano J. Treatment of epilepsy in multiple sclerosis. *Seizure*. mai 2018;58:47-51.
67. Zhang T, Tremlett H, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Bhan V, et al. Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 30 janv 2018;90(5):e419-27.
68. Chou JJ, Kuo CF, Tanasescu R, Tench CR, Tiley CG, Constantinescu CS, et al. Epilepsy and associated mortality in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. févr 2019;26(2):342-e23.
69. Pack A. Is There a Relationship Between Multiple Sclerosis and Epilepsy? If So What Does It Tell Us About Epileptogenesis? *Epilepsy Curr*. 2018;18(2):95-6.
70. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 déc 1993;56(12):1317-20.
71. Cendrowski W, Majkowski J. Epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1 déc 1972;17(4):389-98.
72. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. janv 1999;122 (Pt 1):17-26.
73. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol*. avr 2008;255(4):581-6.
74. Beck ES, Sati P, Sethi V, Kober T, Dewey B, Bhargava P, et al. Improved Visualization of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis Using 7T MP2RAGE. *AJNR Am J Neuroradiol*. 8 févr 2018;
75. Harel A, Ceccarelli A, Farrell C, Fabian M, Howard J, Riley C, et al. Phase-Sensitive Inversion-Recovery MRI Improves Longitudinal Cortical Lesion Detection in Progressive MS. *PLOS ONE*. 22 mars 2016;11(3):e0152180.
76. 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*. sept 2012;83(9):877-82.
77. Horakova D, Kalincik T, Blahova Dusankova J, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 7 mars 2012;12:10.

78. Uribe-San-Martín R, Ciampi-Díaz E, Suarez-Hernández F, Vásquez-Torres M, Godoy-Fernández J, Cárcamo-Rodríguez C. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure*. 1 janv 2014;23(1):81-3.
79. Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A, De Luca A, Pizzini FB, Ricciardi GK, et al. Epilepsy in multiple sclerosis: The role of temporal lobe damage. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. mars 2017;23(3):473-82.*
80. Martínez-Lapiscina EH, Ayuso T, Lacruz F, Gurtubay IG, Soriano G, Otano M, et al. Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. juill 2013;128(1):24-31.
81. Waxman SG. Multiple sclerosis as a neuronal disease. *Arch Neurol*. janv 2000;57(1):22-4.
82. Atmaca MM, Gurses C. Status Epilepticus and Multiple Sclerosis: A Case Presentation and Literature Review. *Clin EEG Neurosci*. 19 févr 2017;155005941769373.
83. Schirmer L, Srivastava R, Kalluri SR, Böttinger S, Herwerth M, Carassiti D, et al. Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. juin 2014;75(6):810-28.
84. Azimi T, Ghafouri-Fard S, Davood Omrani M, Mazdeh M, Arsang-Jang S, Sayad A, et al. Vaccinia Related Kinase 2 (VRK2) expression in neurological disorders: schizophrenia, epilepsy and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. janv 2018;19:15-9.
85. Allan ERO, Campden RI, Ewanchuk BW, Taylor P, Balce DR, McKenna NT, et al. A role for cathepsin Z in neuroinflammation provides mechanistic support for an epigenetic risk factor in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 10 2017;14(1):103.
86. Nicholas R, Magliozzi R, Campbell G, Mahad D, Reynolds R. Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. janv 2016;22(1):25-35.
87. Solaro C, Bricchetto G, Battaglia MA, Uccelli MM, Mancardi GL. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*. 1 févr 2005;25(6):307-10.
88. Schuele SU, Kellinghaus C, Shook SJ, Boulis N, Bethoux FA, Loddenkemper T. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen. *Neurology*. 22 mars 2005;64(6):1086-7.
89. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 1 oct 2009;23(10):805-15.
90. Panicucci E, Cohen M, Bourg V, Rocher F, Thomas P, Lebrun C. De novo convulsive status epilepticus in patients with multiple sclerosis treated with dalfampridine. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2019;25(4):618-21.
91. Lai M-C, Lin K-M, Yeh P-S, Wu S-N, Huang C-W. The Novel Effect of Immunomodulator-Glatiramer Acetate on Epileptogenesis and Epileptic Seizures. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;50(1):150-68.

92. You Y, Zhao Y, Bai H, Liu Z, Meng F, Zhang H, et al. Glatiramer acetate, an anti-demyelination drug, reduced rats' epileptic seizures induced by pentylentetrazol via protection of myelin sheath. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 14 juin 2013;49(3):366-70.
93. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 1 déc 2008;7(12):1139-51.
94. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 1 mars 2015;14(3):302-17.
95. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* 1 oct 2012;135(10):2952-61.
96. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* oct 2012;11(10):868-77.
97. Luczynski P, Laule C, Hsiung G-YR, Moore GRW, Tremlett H. Coexistence of Multiple Sclerosis and Alzheimer's disease: A review. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2019;27:232-8.
98. Fuglsang-Frederiksen V, Thygesen P. Seizures and psychopathology in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1952;27(1-2):17-41.
99. Drake WE, Macrae D. Epilepsy in multiple sclerosis. *Neurology.* sept 1961;11:810-6.
100. Matthews BYWB. Epilepsy and Disseminated Sclerosis1. 1961.
101. Trouillas P, Courjon J. Epilepsy with Multiple Sclerosis. *Epilepsia.* 1 avr 1972;13(2):325-33.
102. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia.* déc 1986;27(6):729-33.
103. Büttner T, Hornig CR, Dorndorf W. [Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories]. *Nervenarzt.* mai 1989;60(5):262-7.
104. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 1990;30(4):218-23.
105. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia.* août 1998;39(8):893-6.
106. Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. Risk of Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Study in Iceland. *Epilepsia.* 1 juin 1999;40(6):745-7.
107. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc.* oct 2001;76(10):983-6.
108. Nyquist PA, Cascino GD, McClelland RL, Annegers JF, Rodriguez M. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* sept 2002;77(9):910-2.

109. Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* déc 2002;8(6):495-9.
110. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, Lo Fermo S, Reggio E, Patti F, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia.* nov 2003;44(11):1445-8.
111. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 1 déc 2003;24(5):322-8.
112. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, Romualdi C, Atzori M, Rinaldi F, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 janv 2012;83(1):49-54.
113. Catenoix H, Marignier R, Ritleng C, Dufour M, Mauguière F, Confavreux C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler J.* janv 2011;17(1):96-102.
114. Cheng M-Y, Wai Y-Y, Ro L-S, Wu T. Seizures and multiple sclerosis in Chinese patients: A clinical and magnetic resonance imaging study. *Epilepsy Res.* 1 août 2012;101(1):166-73.
115. Etemadifar M, Abtahi S-H, Roomizadeh P. Epileptic seizures in multiple sclerosis: a population-based survey in Iran. *Acta Neurol Belg.* sept 2013;113(3):271-8.
116. Nakano H, Tanaka M, Kinoshita M, Tahara M, Matsui M, Tanaka K, et al. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epilepsy Res.* 1 mars 2013;104(1):175-80.
117. Lund C, Nakken KO, Edland A, Celius EG. Multiple sclerosis and seizures: incidence and prevalence over 40 years. *Acta Neurol Scand.* 1 déc 2014;130(6):368-73.
118. Krökki O, Bloigu R, Ansakorpi H, Reunanen M, Remes AM. Neurological comorbidity and survival in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2014;3(1):72-7.

Annexes

ANNEXE 1

EDSS

- 0.0 Examen neurologique normal
- 1.0 Pas de handicap, signes minimes d'un des paramètres fonctionnels (PF)
- 1.5 Pas de handicap, signes minimes dans plus d'un des PF
- 2.0 Handicap minime d'un des PF
- 2.5 Handicap minime dans 2 PF
- 3.0 Handicap modéré dans un PF ou atteinte minime de 3 ou 4 PF, mais maladie totalement ambulatoire
- 3.5 Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée d'un PF et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2
- 4.0 Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante ; 1 PF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500m environ sans aide ni repos
- 4.5 Maladie autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un PF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos
- 5.0 Capable de marcher environ 200m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale
- 5.5 Capable de marche environ 100m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale
- 6.0 Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sous repos intermédiaire
- 6.5 Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises ou béquilles), nécessaire pour marcher 20m sans s'arrêter
- 7.0 Incapable de marcher plus de 5m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12h par jour
- 7.5 Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique

- 8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires
- 9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer
- 10 Décès lié à la SEP

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des différentes études sur l'association SEP et épilepsie

Etude	Nombre de sujet atteints de SEP	Prévalence épilepsie	SEP RR	SEP SP	SEP PP	SEP PROG	CIS/RIS	1^{er} symptôme de la SEP	Durant la maladie	Avant la maladie
Fuglsang-Frederiksen V et al, Acta Psychiatr Neurol Scand, 1952 (98)	74	8 (10.8%)								
Drake et al, Neurology, 1961(99)	289	13 (4.5%)								
Matthews et al, Z Neurol, 1961(100)	200	12 (6%)								
Trouillas et al, Epilepsia, 1971(101)	132	10 (8%)								
Cendrowski et al, Journal of the Neurological Sciences, 1972 (71)	500	17 (3%)								

Kinnunen et al, 599	21 (3.5%)					3 (14%)	8 (38%)	10 (48%)
Epilepsia, 1986 (102)								
Buttner et al, 330	14 (4.2%)							
Nervenarzt, 1989 (103)								
Ghezzi et al, Eur 2353	40 (1.7%)					4 (10%)	23	13
Neurol, 1990 (104)								
Thompson et al,	7							
Journal of Neurology, 1993(70)								
Engelsen et al, 4233	17 (4.02%)	10	4	3				
Seizure, 1997 (62)								
Moreau et al, 402	17 (4.25%)	11 (65%)			6	2 (11.8%)		
Epilepsia, 1998 (105)								
Olafsson et al, 188	5					1 (20%)	3	1
Epilepsia, 1999 (106)								
Sokic et al, Epilepsia, 268	20 (7.5%)	17 (85%)	3 (15%)	0				2
2001 (64)								
Nyquist et al, Mayo 5715	51 (0.89%)					3 (5.9%)	48	0
Clinic Proc, 2001 (107)								

Nyquist et al, Mayo Clinic Proc, 2002 (108)	208	5 (2.40%)						
Eriksson et al, Multiple Sclerosis, 2002 (109)	255	20 (3.5%)	3	16	1			
Nicoletti et al, Epilepsia, 2003 (110)	195	5 (2.6%)				4 (80%)		1
Striano et al, Neurol Sci, 2003 (111)	270	13 (4.8%)	6	4	1	2 (15.4%)		
Calabrese et al, J Neurology, 2008 (73)	800	20 (2.5%)	20					
Martinez-Juarez et al, Epilepsy Research 2009 (58)	122	8 (6.55%)	2	2	4			
Calabrese et al, J Neurology Neurosurgery Psychiatry, 2011 (112)	1500	32 (2.5%)				4 (12.5%)		

Catenoix et al, Multiple Sclerosis Journal, 2011 (113)	5041	67 (1.3%)	58 (86.6%)	9 (13.4%)	7 (10.5%)			
Durmus et al 2012, Acta Neurol Belg, 2013 (63)	2300	36 (1.5%)	21 (58%)	15 (39%)	0	7 (19%)	29 (81%)	0
Cheng et al, Epilepsy Research, 2012 (114)	93	8 (8.6%)	8 (100%)			1 (12.5%)		
Etemadifar et al, Acta Neurology Belgium, 2012 (115)	3522	81 (8.3%)	40 (60.5%)	21 (25.9%)	11 (13.6%)	5 (6.1%)	64	12
Martinez et al, Acta Neurologica Scandaniva, 2013 (80)	428	13 (3%)	3(23.1%)	5(38.5%)		1 (CIS) 7.7%	4 (30.8%)	9 0
Nakano et al, Epilepsy Research, 2013 (116)	63	4 (6.3%)				1 (25%)		
Shaygannejad and al, J Res Med Sci, 2013 (65)	920	29 (3.15%)	61.7%				22 (75.9%)	7 (24.1%)

Lund et al, Acta Neurologica Scandinavica, 2014 (117)	364	27 (7.4%)						3
Krökki et al, Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2014 (118)	491	4.7%				1		20%
Uribe et al, Seizure, 2014 (78)	310	10 (3.2%)	6	3		1	4 (40%)	0
Benjamisen et al, Seizure, 2017 (59)	431	19 (4.4%)	3	7	4			5

VU

NANCY, le 08 juillet 2019

Le Président de Thèse

NANCY, le 10 juillet 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10778

NANCY, le 12 juillet 2019

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME

Introduction : La survenue de crise d'épilepsie est plus fréquente dans la sclérose en plaques (SEP) que dans la population générale. La crise d'épilepsie peut survenir avant le diagnostic ou durant le suivi de la SEP. Elles peuvent être en lien avec la SEP ou en relation avec une autre étiologie connue. L'impact des crises d'épilepsie sur le pronostic de la SEP est mal connu.

Objectif : Quantifier la prévalence de l'épilepsie parmi les patients issus de la cohorte Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques (ReLSEP), décrire leurs caractéristiques en portant une attention particulière aux patients présentant une crise d'épilepsie comme symptôme initial de la maladie, et analyser l'évolution de la SEP chez ces patients.

Méthodes : Parmi les patients de la cohorte ReLSEP ont été inclus les patients avec phénotypes évocateurs de SEP ou diagnostic confirmé et avec notion de crise d'épilepsie. Ces patients étaient divisés en 4 groupes : le groupe « D-CIS » correspondait aux patients ayant présenté une crise d'épilepsie comme premier symptôme, avec un lien confirmé, contrairement au groupe « P-CIS » chez lesquels le lien était supposé, le groupe « PR-MS » correspondait aux patients ayant présenté une crise d'épilepsie dans l'histoire de leur SEP en lien avec celle-ci et le groupe « NR-MS » correspondait à ceux ayant présenté une crise sans lien avec la SEP.

Résultats : Parmi les 6259 patients du registre, 134 avait présenté au moins une crise d'épilepsie (2.1%), 82 (1.2%) avec un lien potentiel avec la SEP et 68 (1.1%) avaient présenté cette crise après le diagnostic de SEP. Les patients avec une crise d'épilepsie comme premier symptôme, 14 patients, avaient une évolution similaire aux patients du groupe contrôle. Les patients ayant présenté une crise d'épilepsie durant la SEP, 68 patients, présentaient un EDSS moyen plus important que les patients du groupe contrôle (6 versus 3, $p < 0.001$) avec plus de forme progressive ($p < 0.001$). Les patients avec un antécédent d'épilepsie non lié à la sclérose en plaques avaient un moins bon pronostic en terme d'EDSS que les patients sans antécédents d'épilepsie.

Conclusion : L'épilepsie a une prévalence plus importante chez les patients SEP que dans la population générale. Les crises d'épilepsie peuvent survenir en premier symptôme de la SEP, avec la même évolution de maladie par la suite. Au contraire, les patients présentant une crise d'épilepsie durant l'évolution de leur maladie ont un moins bon pronostic et présentent un handicap plus sévère.

TITRE EN ANGLAIS: Epileptic seizure and multiple sclerosis: comorbidity or causal link?
Analysis of a population-based registry

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNEE 2019

MOTS CLEFS : Sclérose en plaques – Epilepsie – Pronostic – Crise d'épilepsie –
Epidémiologie – EDSS

INTITULE ET ADRESSE

Université de Lorraine
Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY
