



**HAL**  
open science

# Incidence de la sclérose en plaques en Lorraine: fatigue et autres facteurs d'incapacité dans la cohorte LORSEP

Marc Debouverie

## ► To cite this version:

Marc Debouverie. Incidence de la sclérose en plaques en Lorraine: fatigue et autres facteurs d'incapacité dans la cohorte LORSEP. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2006. Français. NNT: 2006NAN11312 . tel-01754356

**HAL Id: tel-01754356**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754356>**

Submitted on 30 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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



**UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1**  
**FACULTE DE MEDECINE DE NANCY**  
**ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT**

**THESE**

**Pour obtenir le grade de**

**DOCTEUR DE L' UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1**

**Discipline : Epidémiologie et Santé Publique**

**Présentée et soutenue publiquement**

**Par**

**Marc DEBOUVERIE**

**Le 26 Octobre 2006**

**INCIDENCE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES EN LORRAINE**  
**FATIGUE ET AUTRES FACTEURS D'INCAPACITE DANS**  
**LA COHORTE LORSEP**

**Directeur de Thèse**

**Professeur Francis Guillemin**

**JURY**

**Pr Serge Briançon**

**Pr Christian Confavreux**

**Pr Francis Guillemin**

**Pr Thibaut Moreau**

**Pr Pascal Auquier (rapporteur)**

**Pr Bruno Brochet (rapporteur)**

# INDEX

Liste des articles et travaux issus de la recherche	5
Préambule	8
<b>1. PROGRAMME DE RECHERCHE</b>	<b>9</b>
<b>1.1 - Présentation de la SEP</b>	<b>9</b>
<b>1.2 - Justification de la recherche</b>	<b>13</b>
<i>1.2.1 - Données épidémiologiques</i>	13
<u>1.2.1.1 - La répartition mondiale de la SEP</u>	13
<u>1.2.1.2 - Les données épidémiologiques en France</u>	14
<u>1.2.1.3 - SEP : maladie plurifactorielle</u>	16
<u>1.2.1.4 - Conclusions</u>	18
<i>1.2.2 - Facteurs prédictifs d'incapacité</i>	19
<u>1.2.2.1 - Les poussées</u>	19
<u>1.2.2.2 - La fatigue</u>	23
<b>1.3 - Objectifs</b>	<b>28</b>
<i>1.3.1 - épidémiologie descriptive</i>	28
<i>1.3.2 - Fatigue</i>	29
<i>1.3.3 - Facteurs prédictifs d'incapacité</i>	29
<b>1.4 - Références</b>	<b>31</b>
<b>2. LA COHORTE LORSEP</b>	<b>34</b>
<b>2.1 - Présentation générale</b>	<b>34</b>
<i>2.1.1 - Recrutement des patients</i>	34
<i>2.1.2 - Organisation</i>	35
<i>2.1.3 - Gestion des données-Utilisation d'un outil commun : Le Logiciel</i>	36

*EDMUS (European Database of Multiple Sclerosis)*

2.2 - Données recueillies	38
2.3 - Contrôle qualité	38
2.4 - Structure de la cohorte	39
2.5 - Perspectives de la cohorte	39
2.6 - Conclusion	40
3 - Données épidémiologiques en Lorraine	41
4 - La Fatigue	60
4.1 - Principaux éléments de la recherche	60
4.2 - Publication : Article N°2	61
4.3 - Publication : Article N°3	78
5 - Les Facteurs prédictifs d'incapacité	79
5.1 - Principaux éléments de la recherche	79
5.2 - Publication : Article N°4	81
5.3 - Publication : Article N°5	83
5.4 - Publication : Article N°6	110
5.5 - Publication : Article N°7	128
6 - Synthèse et perspectives	146
6.1 - Synthèse	146
6.2 - Perspectives de recherche	147
6.2.1 - La surveillance épidémiologique	147
6.2.2 - Travaux complémentaires sur l'EMIF-SEP	149
6.2.3 - L'histoire naturelle de la SEP selon le type de structure de prise en charge (CHU/non CHU)	149

6.2.4 -Le rôle du traitement de fond sur l'évolution de la SEP	150
<b>6.3 - Valorisation de la recherche</b>	<b>151</b>
6.3.1 - Utiliser l'échelle de fatigue EMIF-SEP	151
6.3.2 - Diffuser la notion de poussées avec localisations cliniques disséminées	151
<b>6.4 - Etudes envisageables en Santé Publique</b>	<b>152</b>
6.4.1 - Etudier les pratiques de soins	152
6.4.2 - Bénéfice sur la qualité des soins	152
6.4.3 - Evaluation socio-économique de la maladie	153
 <b>ANNEXES</b>	 <b>154</b>
N°1 : Le règlement intérieur de la cohorte LORSEP	155
N°2 : Les critères diagnostiques de la SEP	159
N°3 : Epidémiologie descriptive de la SEP : principales données mondiales	163
N°4 : Le dossier-type de la cohorte LORSEP	165

## LISTE DES ARTICLES ET TRAVAUX ISSUS DE LA RECHERCHE:

### I/ Liste des articles :

#### L'incidence:

Article N°1: M.Debouverie, S.Pittion-Vouyovitch, S.Louis, T.Roederer, F.Guillemin.  
Increasing incidence of MS is not related to ascertainment of patients with mild disability.  
Article soumis.

#### La fatigue:

Article N°2: S.Pittion-Vouyovitch, M.Debouverie, F.Guillemin, S.louis, H.Vespignani.  
Validity of the French version of fatigue impact scale in Multiple Sclerosis.  
Article soumis en révision.

Article N°3: S.Pittion-Vouyovitch, M.Debouverie, F.Guillemin, N.Vandenberghe, R.Anxionnat, H.Vespignani. Fatigue in Multiple Sclerosis is related to disability, depression and quality of life.  
Journal of the Neurological Sciences 2006; 243: 39-45

#### Les facteurs prédictifs d'incapacité:

##### *Les poussées avec localisations cliniques disséminées:*

Article N°4: M.Debouverie, N.Vandenberghe, SP.Morrissey, R.Anxionnat, S.Pittion-Vouyovitch, H.Vespignani, G.Edan. Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of Multiple Sclerosis.  
Multiple sclerosis 2004; 10,407-12

Article N°5: M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, T. Roederer, H. Vespignani, F. Guillemin Relapses in separate clinical areas as predictors of disability in multiple sclerosis.

Article soumis.

La fatigue

Article N°6 : M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, H. Brissart, F. Guillemin. Physical dimension of fatigue predicts the change in disability status in multiple sclerosis.

Article soumis.

L'origine géographique

Article N°7: M. Debouverie, C. Lebrun, S. Jeannin, S. Pittion-Vouyovitch, T. Roederer, H. Vespignani. More severe disability of North Africans vs. Europeans with multiple sclerosis in France.

Neurology : Article accepté pour publication .

## II/ Liste des autres travaux issus de la recherche:

### Publications en français:

1/ M Debouverie, S Pittion, F Guillemin, M Weber. Les échelles de fatigue utilisées au cours de la sclérose en plaques. Rev Neurol 2002 ; 158 : 1139-43.

2/ M. Debouverie, S. Pittion. Fatigue et fatigues au cours de la sclérose en plaques. Rev Neurol 2006; 162 :295-297.

### Communications orales :

1/M. Debouverie. Méthodes d'évaluation de la fatigue dans la SEP. JNLF-Lyon, le 19.04.2001

2/M. Debouverie. Axone et Fatigue. Réunion Franco-Libanaise de Neurologie-Beyrouth, le 01.11.2003



**3/M. Debouverie.** Relation entre le phénotype de la SEP et l'origine géographique en Lorraine. JNLF- Marseille, le 28.04.2005

**4/M. Debouverie.** Données épidémiologiques de la SEP : applications au LORSEP. CFSEP-Porticcio, le 10.09.2005

**5/M. Debouverie.** La sémiologie des poussées a-t-elle une signification pronostique ?. CFSEP-Arc et Senans, le 16.09.2006

**Communications affichées :**

**1/ M Debouverie, S Pittion, F Guillemin, N Vandenberghe.** Validation d'une échelle française de la fatigue dans la sclérose en plaques.

Rev Neurol 2001 ; 157, suppl 3, 2548. Premier Prix

**2/ N Vandenberghe, M Debouverie, R Anxionnat, S Pittion, JC Lacour, S Bracard.**

Relapses corresponding at different anatomical localisations : a major predictive factor of efficacy of mitoxantrone. Multiple sclerosis 2001; 7 suppl1 : P058. Premier prix

**3/ N Vandenberghe, M Debouverie, R Anxionnat, S Pittion, JC Lacour, S Bracard.**

Efficiency of mitoxantrone in multiple sclerosis : a retrospective study of 94 patients. Multiple sclerosis 2001; 7 suppl1 : P181

**4/ M. Debouverie, S. Pittion and the LORSEP group.** Clinical characteristics of North African and European MS patients in France : greater likelihood of stronger initial course of the disease in African patients. Mult Scler 2005; 11, suppl1 : P415.

**5/ Debouverie M.** Relation entre le phénotype de la SEP et l'origine ethnique en Lorraine. A propos de la population d'origine maghrébine. Rev Neurol, 2005 ; 161, suppl4 : 2S201.

**6/ M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch on behalf of the Lorsep Group.** Increasing incidence of multiple sclerosis in Lorraine, eastern France is not related to better ascertainment of patients with mild disability. Mult Scler 2006;12, suppl1: Ectrims 2006

## **Préambule :**

*La sclérose en plaques (SEP) est une maladie invalidante à plus d'un titre. Certes, l'image renvoyée par les médias tient compte surtout du handicap moteur. Mais que dire de la gêne inhérente aux troubles génito-sphinctériens, cognitifs et à la fatigue.*

*Le LORSEP est un Réseau de Santé qui a été construit officiellement depuis 2003 mais le travail préalable dure depuis une dizaine d'années. Patiemment au fil des années, il fallut convaincre, organiser, tisser des liens sans jamais imposer une vision trop personnelle qui n'aurait pas été comprise ni acceptée.*

*La nécessité de compléter ce travail de formation, d'éducation, de coordination de soins par un travail de recherche s'est imposée rapidement. Il s'est mis en place progressivement. Il associe des travaux qui exploitent les données venant de l'ensemble des intervenants du Réseau (épidémiologie descriptive, histoire naturelle, facteurs prédictifs d'incapacité) mais aussi de travaux initiés dans le cadre du service de Neurologie de Nancy (fatigue, aspects thérapeutiques).*

*Je tiens à remercier les personnes qui ont -peu ou prou- contribué à la réalisation de ce travail. Il s'agit des neurologues de la région qui ont participé, avec précaution initialement puis, au fur et à mesure qu'ils devenaient convaincus de l'intérêt et de la cohérence de l'ensemble des activités du Réseau, avec un certain enthousiasme. Ils ont accepté que des ARC viennent regarder leurs dossiers, leur poser des questions parfois les contredire voire les critiquer dans leur façon de faire et d'approcher la maladie. Cette petite révolution culturelle s'est déroulée progressivement au fil des années, patiemment, avec difficultés et tensions parfois, mais avec conviction toujours.*

*Il faut aussi remercier l'ensemble des salariés qui travaillent pour les activités du LORSEP et qui ont accepté de vivre cette aventure, cette expérience et qui y ont mis tout leur dynamisme.*

# 1. PROGRAMME DE RECHERCHE

## 1.1. - Présentation de la SEP

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique du système nerveux central caractérisée par la survenue de lésions de démyélinisation multifocales, une réaction inflammatoire et une atteinte axonale précoce. La SEP est une maladie qui débute le plus souvent chez des jeunes adultes. Les différents symptômes et les différentes incapacités qui se développent vont interférer avec leur vie quotidienne, professionnelle et familiale. Ces troubles, par poussées ou continus, affectent la motricité (paralysies, troubles de l'équilibre ou de la coordination des mouvements), les fonctions sensorielles (vision, douleurs, autres troubles sensitifs...), les fonctions sphinctériennes (vésicales et digestives), la sexualité, les fonctions cognitives (attention, mémoire) et peuvent être associés à une fatigue importante et des troubles dépressifs. Elle représente la pathologie neurologique la plus fréquente en termes de handicap chez le sujet jeune. L'évaluation des déficiences et de l'incapacité provoquées par la maladie repose le plus souvent sur l'échelle EDSS qui va de 0 à 10. Le niveau 4 correspond à l'apparition d'une difficulté de marche, le niveau 6 à la nécessité d'un recours à une aide pour la marche (cane) et le niveau 7 au recours à un fauteuil roulant.

L'expression phénotypique de la maladie apparaît hétérogène même si un profil général semble se dégager et si les données de suivi longitudinal de grandes populations permettent d'envisager un continuum dans le temps<sup>1,2</sup>. La SEP est caractérisée par l'existence d'une très grande diversité de manifestations et de modes évolutifs possibles. Très schématiquement on observe deux types d'évolution : des poussées caractérisées par l'apparition de nouveaux troubles en quelques jours et pouvant régresser complètement ou non, spontanément ou après des traitements spécifiques, et une évolution continue, insidieuse, qu'on appelle phase progressive. Ces deux types d'évolution peuvent survenir et s'associer ou se succéder chez

une même personne, aboutissant à diverses formes cliniques. Dans la très grande majorité des cas (85%), le début de la maladie s'exprime sous la forme d'une évolution rémittente, témoignant de l'atteinte inflammatoire, tant clinique (poussées disséminées dans le temps et dans l'espace) qu'IRM (apparition de nouvelles lésions actives mises en évidence en séquences pondérées T1 après injection de gadolinium). Au fil du temps, l'activité inflammatoire va progressivement s'estomper à la fois cliniquement (diminution de la fréquence des poussées) et radiologiquement (augmentation de la charge lésionnelle en séquences T1 et T2 et diminution du nombre de lésions actives en séquences T1 après injection de gadolinium), signant un passage vers une forme secondairement progressive. La place de la forme progressive d'emblée dans ce continuum temporel reste encore actuellement discutée. Les histoires naturelles de la forme progressive d'emblée comme de la phase secondairement progressive des formes rémittentes habituelles semblent identiques. Pourtant, les marqueurs d'inflammation sont exprimés différemment dans la forme primaire progressive (absence de poussées, pauvreté de l'activité inflammatoire identifiée à l'IRM) que dans la forme rémittente et/ou secondairement progressive. La mise en jeu de processus physiopathologiques différents (plus particulièrement centrés sur l'atteinte inflammatoire et démyélinisante dans la forme rémittente, et sur l'atteinte axonale dans la forme progressive primaire) et l'absence d'efficacité des thérapeutiques anti-inflammatoires, immunomodulatrices et immunosuppressives dans la forme progressive primaire ont fait penser qu'il pouvait s'agir de deux maladies différentes.

Les mécanismes physiopathologiques précis impliqués dans l'apparition et l'évolution de cette maladie restent largement méconnus. En l'absence de cause(s) formellement identifiée(s), l'hypothèse étiopathogénique la plus admise actuellement est celle d'une maladie polygénique déclenchée par une agression environnementale et qui s'apparente fortement aux maladies autoimmunes. L'importance accordée ces dernières années à l'existence d'une atteinte axonale et dégénérative précoce a fait modifier l'approche physiopathologique de la maladie.

Corroborant les données cliniques et radiologiques, des travaux anatomo-pathologiques récents ont mis l'accent sur la diversité des constatations neuropathologiques, faisant évoquer des profils lésionnels particuliers articulés avec des mécanismes physiopathologiques différents à l'origine des lésions étudiées. Ces travaux ont notamment montré une grande hétérogénéité de l'atteinte démyélinisante d'un patient à l'autre alors qu'il semble exister une grande homogénéité dans les caractéristiques des lésions chez un même patient<sup>3,4</sup>. Cette mise en évidence récente de caractéristiques anatomo-pathologiques différentes permettant d'identifier plusieurs sous-groupes doit-elle orienter vers l'existence de mécanismes physiopathologiques différents ce qui pourrait rendre compte de la grande variabilité d'expression phénotypique ? De même, si les composantes inflammatoire, démyélinisante et dégénérative paraissent actuellement bien démontrées, quels sont les liens temporels qui pourraient réunir ces trois facteurs (inflammation, démyélinisation, atteinte axonale) ?

Les mécanismes impliqués dans l'atteinte inflammatoire, démyélinisante et axonale, ainsi que les rapports temporels qui pourraient exister entre ces différents facteurs restent difficiles à préciser. L'éventualité que l'atteinte axonale puisse être secondaire à l'agression répétée et entretenue de la myéline par l'inflammation pourrait paraître séduisante, et en partie rendre compte, d'une part de la constitution d'un handicap progressivement croissant au fur et à mesure du temps et d'autre part, de l'aggravation progressive de la charge lésionnelle et de l'atrophie mise en évidence en IRM. Certains auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle deux mécanismes pathologiques distincts pouvaient coexister : un processus démyélinisant inflammatoire et un processus neurodégénératif indépendant<sup>5</sup>. En particulier, des études anatomopathologiques ont rapporté l'existence de lésions axonales au sein des plaques actives aiguës mais aussi au niveau de la substance blanche d'apparence normale<sup>6-7</sup>. D'autres auteurs estiment par contre que le processus inflammatoire initial pourrait être la cause de la souffrance neuronale puis de la mort neuronale. La part de la composante dégénérative, largement représentée par l'atteinte axonale, reste donc discutée et les

mécanismes mis en jeu dans son apparition, difficiles à identifier. Néanmoins, il semble que l'atteinte de la substance grise soit fréquente et qu'elle pourrait apparaître comme secondaire à l'atteinte inflammatoire, et non pas de façon primitive<sup>8-10</sup>. Ainsi, l'atteinte corticale et sous corticale pourrait être sous-tendue par des mécanismes physiopathologiques différents. Notamment, l'existence d'une dualité de l'atteinte inflammatoire responsable à la fois de la présence des lésions corticales et de lésions sous-corticales a été avancée<sup>11</sup>. Le caractère focal des lésions sous-corticales pourrait être en rapport avec une composante systémique (sérique) de l'inflammation, sous-tendue par l'existence de poussées et de lésions actives, composante sensible aux traitements de fond utilisés actuellement (immunomodulateurs et immunosuppresseurs). Le caractère diffus des lésions corticales pourrait par contre être expliqué par une atteinte inflammatoire compartimentée d'origine lymphoïde, rendant compte de l'évolution clinique progressive, de l'absence de prise de gadolinium à l'IRM, et de l'inefficacité des traitements de fond. La part respective de ces deux composantes, ainsi que les liens éventuels qui pourraient les unir dans le temps, ne sont toutefois actuellement pas encore appréhendés.<sup>12</sup>

A ce jour, la prise en charge thérapeutique de cette affection repose sur l'utilisation des corticoïdes pour le traitement des poussées et d'immunomodulateurs et/ou d'immunosuppresseurs pour le traitement de fond de la maladie. L'identification de nouvelles cibles physiopathologiques et donc thérapeutiques reste bien évidemment un enjeu majeur afin notamment de permettre une meilleure prise en charge des patients, le but final de celle-ci restant la prévention du handicap.

## 1.2. - Justification de la recherche

### 1.2.1 - Données épidémiologiques

La répartition inégale de la maladie dans le monde fait jouer un rôle important aux données épidémiologiques, même si celles-ci ne sont pas toujours bien évaluées. Rapidement, nous pouvons faire le point sur nos connaissances de l'épidémiologie de la SEP, dans le monde, et en insistant surtout sur les données disponibles en France.

#### 1.2.1.1 - La répartition mondiale de la SEP

La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme. La prévalence croît dans chaque hémisphère, lorsqu'on s'éloigne de l'équateur vers les pôles. En 1980, Kurtzke identifie trois zones<sup>13</sup> :

A/ une zone de forte prévalence (dite aussi zone à haut risque), où les taux sont supérieurs à 30 /100.000, et se situant au-dessus de 40° de latitude Nord et de 30° de latitude Sud. Sa limite supérieure, si elle existe, est mal connue. Dans cette zone, certaines régions du Nord de l'Ecosse, de Scandinavie ou du Canada ont des taux de prévalence très élevés qui atteignent 200 pour 100.000 habitants.

B/ des zones de moyenne prévalence (entre 5 et 30 pour 100.000) correspondent au Sud de l'Europe et au pourtour Méditerranéen, au Sud des Etats-Unis et de l'Australie.

C/ des zones de faible prévalence, plus au Sud (Asie, Afrique), inférieure à 5 / 100.000.

Mais ces différences de prévalence doivent être nuancées. Il existe des fortes disparités régionales, comme le montrent les études épidémiologiques en Sicile et en Sardaigne, montrant des chiffres supérieurs à ceux de la zone méditerranéenne. Ainsi, au sein d'une zone donnée, la prévalence n'est pas toujours homogène : faible prévalence chez les Japonais vivant au Japon ou aux Etats-Unis, faible prévalence chez les gitans en Hongrie, prévalence différente selon l'origine de la population en Afrique du Sud ou en Israël. Cette

hétérogénéité conduit à s'interroger sur le rôle respectif des facteurs ethniques et des facteurs environnementaux dans l'étiologie de la SEP.

Certains facteurs conjugués comme la médicalisation émergente dans certains pays du « Sud », les transitions démographiques voire épidémiologiques font aussi apparaître cette maladie à des taux encore inconnus.

### 1.2.1.2 - Les données épidémiologiques en France

Quelques études ponctuelles, conduites en Bretagne, dans les Pyrénées, dans la Vallée du Rhône, ont été réalisées entre les années 1968 et 1990 à partir de registres hospitaliers, essentiellement CHU, et/ou de Neurologues libéraux, avec de nombreux biais de recrutement affectant la valeur scientifique de ces travaux. La prévalence était estimée autour de 40 pour 100.000 habitants, celle-ci semblant augmenter du Sud-Ouest au Nord-Est <sup>14-17</sup>.

La première étude nationale est menée à la suite d'une émission télévisée en mai 1986, les personnes atteintes de SEP étant invitées à compléter un questionnaire. Elle estimait la prévalence française entre 30 et 40 pour 100.000 habitants<sup>18</sup>. La seconde était fondée sur le registre de 128 bases de données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM), disponibles en 1994<sup>19</sup>. Un échantillon, extrait des malades exonérés du ticket modérateur (ETM) au titre de l'inscription sur la liste, a permis de chiffrer la prévalence de la maladie entre 37 et 47 pour 100.000 personnes. A cette période, le taux d'incidence n'a été estimé que dans une seule étude concernant les 94.000 habitants de Dijon âgés de moins de 60 ans<sup>20</sup>. Issue des fichiers des services du CHU et des cabinets des neurologues libéraux, cette incidence était évaluée à 4.3 pour 100.000 habitants par an, ce qui apparaissait proche des taux rapportés dans d'autres villes d'Europe du Nord de même taille. Cette incidence est évaluée à partir de 21 malades. L'intervalle de confiance (certainement large) n'est pas présenté.



Deux études nationales ont été conduites par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et la Mutuelle Sociale Agricole (MSA) sur la base de l'analyse des données médicosociales recueillies lors de l'attribution de l'ETM dans le cadre des affections de longue durée.

L'enquête de la CNAM porte sur une évaluation de l'incidence de la SEP au cours de l'année 1999<sup>21</sup>. Le dénominateur concerne 50.286.333 personnes, soit 83,4 % de la population INSEE 1999. Le numérateur concerne 3.979 nouvelles ETM (âge moyen 41 ans) qui ont été attribuées en 1999 soit un taux d'incidence de 7,91 pour 100.000 personnes protégées. La répartition des taux est inégale en France, plus élevés dans le Nord-Est (13,9 en Alsace, 12,1 en Lorraine, 10,5 en Bourgogne, 10,3 en Nord Pas-de-Calais, 9,0 en Franche-Comté) et moindres dans le Sud et Sud-Ouest. Ce chiffre est néanmoins faux puisque 1999 correspond à une année de mise sur le marché de traitement immunomodulateur et, très probablement, on observe au cours de cette année un phénomène de « rattrapage » de déclaration. L'âge moyen élevé corrobore cette présomption.

L'enquête de la MSA porte sur une évaluation de la prévalence de la SEP<sup>22</sup>. Ce travail, utilisant la même méthodologie de recueil des données à partir des Affections de Longue Durée (ALD), a évalué la prévalence au 1er Janvier 2003. A cette date, 2.667 cas de SEP (âge moyen de 54,9 ± 14,5 ans) ont pu être comparés aux 4.098.477 personnes affiliées à la MSA (âge moyen de 49,9 ans). Ceci a permis d'estimer la prévalence nationale de la SEP à 65,5 pour 100.000 habitants (95 % d'IC : 62,5-67,5) dont 96,3 pour 100.000 femmes et 41,9 pour 100.000 hommes, avec un gradient du Nord Est vers le Sud-Ouest.

Récemment, deux études épidémiologiques ont fait l'objet d'une communication affichée à l'Ectrimis en 2005/

- En Auvergne, une étude épidémiologique, conduite sur la région entre le 1er janvier 2003 et le 31 Décembre 2004 (population de 1.309.000 habitants) a permis de retenir 146 patients, ce qui correspond à une incidence annuelle de 4,5 pour 100.000 (pas d'intervalle de confiance donné)<sup>23</sup>.

- En Bretagne, un travail prospectif a été conduit dans neuf départements de l'Ouest de la France soit sur une population totale de 6.042.694 habitants. Sur la base d'un recensement effectué par l'ensemble des Neurologues de ces départements sur les années 2000 et 2001, l'incidence est estimée à 3,64 pour 100.000 habitants <sup>24</sup>.

Ainsi, il est difficile de comparer les études, les objectifs et les méthodologies de recueil des données étant différents. L'ensemble de ces études nous donne néanmoins des données très imprécises voire fausses. Toutefois, la plupart des données disponibles laisse à penser que les chiffres disponibles fin 2005 sont nettement plus élevés que ceux dont nous disposions auparavant. Il convient de rappeler que les études conduites avant les années 2000 (il s'agissait souvent d'études fragmentaires, régionales) suggéraient que l'incidence de la SEP était de l'ordre de 2 à 4 pour 100.000 pour une prévalence de l'ordre de 40 pour 100.000. Or les études plus récentes, du fait d'une meilleure accessibilité diagnostique et d'un meilleur suivi, montrent indiscutablement que ces taux sont à revoir. C'est ainsi que l'on peut penser que l'incidence se situe probablement entre 4 et 6 pour 100.000 habitants, avec des valeurs bien plus élevées pour la femme et une prévalence supérieure à 100 pour 100.000.

#### 1.2.1.3 - SEP : maladie plurifactorielle,

La théorie environnementale est ancienne. Elle s'est développée devant la constatation d'un effet de la latitude, qui est controversé, et de la découverte de foyers d'épidémie notamment en Islande et dans les îles Féroé où Kurtzke a expliqué l'augmentation de la SEP après guerre par une « contamination » de la population autochtone par les soldats britanniques au cours de la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale. Cette découverte est aussi remise en cause : l'augmentation de prévalence observée s'explique par la meilleure couverture sanitaire de la population après guerre. L'hypothèse d'un agent infectieux s'appuie sur

l'existence de certains modèles animaux et de similitude clinique de quelques affections neurologiques clairement rapportées à un virus déterminé (LEMP, paraparésie spastique tropicale liée à HTLV1, SIDA...). Néanmoins, au fur et à mesure de la découverte des familles de virus, le nombre de virus suspectés augmente mais aucun n'a été identifié avec conviction.

Certaines infections pourraient jouer un rôle indirect par le phénomène de mimétisme moléculaire (homologie de séquences protidiques entre l'agent infectieux et des protéines du SNC notamment la protéine basique de la myéline). Au sein des populations migrantes, il faut noter que les immigrants ont tendance à adopter la prévalence de la population d'accueil. Cette constatation concerne essentiellement les migrants nés dans le pays d'immigration ou arrivés dans celui-ci avant l'âge de 15 ans, les adultes gardant le risque de développer une SEP de leur pays d'origine. Cette constatation prône l'intervention probable d'un facteur environnemental agissant précocement dans la vie.

A l'inverse, l'hypothèse génétique de la SEP repose sur les différences de fréquence de la maladie entre les races, les cas familiaux et la concordance augmentée chez les jumeaux dizygotes (3 à 5%) par rapport aux monozygotes (25 à 30%)<sup>25</sup>.

La SEP apparaît comme une maladie multi-génique avec un nombre de gènes et un mode de transmission qui demeure largement inconnus. De nombreuses études de gènes candidats et des criblages anonymes du génome ont été réalisées. Aucun locus, hormis la région HLA (6p21) qui ne rend compte que de 15% de la corrélation familiale, n'a atteint un seuil de significativité suffisant pour être qualifié de locus de prédisposition de la SEP<sup>26</sup>. Un article récent étudiant 34 gènes dans la population américaine d'origine africaine en identifie 3 qui expliqueraient 75% du risque de prédisposition à la SEP : IL4R(Q576R), IL5RA(-80), CD14(-260)<sup>27</sup>.

Par contre, le rôle des facteurs génétiques dans la sévérité de la maladie est mal connu. Une seule étude portant sur 61 germains (SEP évoluant depuis plus de 5 ans) a comparé

l'indice de progression entre les germains atteints<sup>28</sup>. Il existe une corrélation significative pour cet indice de progression entre les germains atteints, suggérant que des facteurs familiaux, et peut-être génétiques, interviennent dans la sévérité de la maladie. Cette donnée contredit le postulat jusqu'à présent admis qu'il n'y avait pas de lien entre le risque évolutif au sein de cas familiaux - ce qui aidait le clinicien lors de la discussion avec son patient!

Au niveau ethnique, c'est essentiellement les études nord-américaines comparant les populations d'origine européenne et africaine qui ont été effectuées et qui donnent des arguments en faveur d'une évolution plus sévère dans la population d'origine africaine.

#### 1.2.1.4 - Conclusions

Globalement, certaines données épidémiologiques au niveau mondial semblent bien validées. Néanmoins, il semble difficile de mesurer l'exactitude et l'étendue des changements de fréquence de la SEP qui sont rapportés dans certaines régions comme la Sardaigne ou les pays scandinaves comme la Finlande ou la Norvège. Dans ces régions, une augmentation de l'incidence et de la prévalence est décrite. De nombreux biais méthodologiques peuvent être suspectés dont l'amélioration des techniques de diagnostic et notamment l'accessibilité à l'IRM, la modification des critères diagnostiques, l'augmentation de l'espérance de vie des patients, la sollicitation accrue des médecins -des neurologues en première ligne- vis-à-vis de la prescription des traitements de fond ce qui peut modifier le comportement médical face au diagnostic et l'augmentation dans les bases de données de la proportion de patients peu atteints à incapacité faible ou modérée.

Ainsi, il nous semblait important de tenter de répondre à ces différentes questions et notamment de tenter de savoir si, en Lorraine, l'incidence augmente ou non. Dans le cas d'une augmentation démontrée de l'incidence, il nous incombera d'en préciser les raisons par des travaux complémentaires ultérieurs. Pour cela, nous avons mis en place un

enregistrement continu des cas incidents et des cas prévalents qui sont suivis prospectivement dans le cadre de la cohorte LORSEP.

## *1.2.2 - Facteurs prédictifs d'incapacité*

### 1.2.2.1 - Les poussées

L'évolution de la SEP et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Les formes évolutives sont variables et peuvent correspondre à des indications thérapeutiques différentes. La grande variabilité de son évolution pouvant -probablement- aller de formes asymptomatiques jusqu'à des formes très sévères et mortelles, gêne considérablement le médecin dans les informations qu'il peut donner aux patients sous la forme de conseils pour les principales orientations de vie.

Globalement, l'évolution de la SEP reste conditionnée aux deux événements cliniques fondamentaux que sont d'une part la poussée et d'autre part la progression. Ces données cliniques correspondent à des processus physiopathologiques différents comme nous l'avons déjà vu.

La poussée est définie par l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants. Elle survient de manière rapide, aiguë -mais non brutale- en quelques heures à quelques jours jusqu'à une phase de plateau suivie d'une phase de récupération plus ou moins complète. Selon la définition internationale issue d'un consensus d'experts, la poussée doit durer plus de 24 heures. Des phénomènes paroxystiques, une fatigue isolée, ou des symptômes survenant dans un contexte d'effort physique (phénomène d'Uhthoff) ou d'élévation de la température corporelle (d'origine infectieuse, élévation de la température extérieure...) ne correspondent pas à une poussée. Ces phénomènes ne sont pas en rapport avec la survenue d'une nouvelle « plaque » mais plutôt à un bloc de conduction -complet ou incomplet- survenant au sein d'une lésion ancienne entraînant une dégradation temporaire de la conduction nerveuse. Par consensus,

la survenue de nouveaux symptômes sur un délai inférieur à 30 jours sera considérée comme appartenant à une même poussée.

Une SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) est définie par la survenue de poussées avec ou sans séquelles. Elle se différencie de la phase progressive qui peut être entrecoupée ou non de poussées. Les poussées ont une importance secondaire comparativement à la progression dans la sévérité du handicap neurologique d'un patient donné.

Les signes cliniques neurologiques de la poussée sont très variables et sont le reflet de la localisation - a priori aléatoire- de la (ou des) lésion (s) responsables. Ainsi la poussée est reconnue comme étant l'expression d'une ou de plusieurs lésions focales aiguës inflammatoires démyélinisantes atteignant le Système Nerveux Central. Chez les SEP-RR, la deuxième poussée survient au cours des deux premières années chez environ la moitié des patients. Environ, 2 à 3% des SEP-RR entrent chaque année dans une phase progressive secondaire. Ce sont les SEP secondairement progressives (SEP-SP). La médiane de délai de survenue de cette phase de SEP-SP est chiffrée actuellement à environ 15 à 20 ans en sachant que certains facteurs initiaux sont en rapport avec un risque précoce de survenue de cette phase progressive et notamment l'âge des patients. Plus l'âge aux premiers symptômes est tardif, plus court est le délai d'entrée dans la phase secondairement progressive. D'autres caractéristiques des poussées sont considérées comme étant des facteurs prédictifs cliniques de risque d'incapacité précoce dont l'existence d'une poussée initiale laissant d'emblée des séquelles ou d'expression polysymptomatique -en faveur de l'expression clinique d'au moins deux lésions-, le court délai espaçant les deux premières poussées, le nombre important de poussées dès les premières années de la maladie. Le sexe (aux dépens des hommes) et la caractéristique sémiologique des poussées peuvent de même avoir un rôle prédictif.

La prédiction de l'incapacité ultérieure est une question récurrente des patients -ce qui est fort compréhensible! Cette incapacité est évaluée à l'aide de l'échelle de Kurtzke notamment dans sa version détaillée (EDSS pour Expanded Disability Status Scale) chiffrée de 0 (examen neurologique normal et absence de signes ou symptômes rapportés) à 10 correspondant à un décès survenu du fait de la SEP. Elle n'est pas strictement cardinale puisque allant de 0 puis à 1 et ensuite s'aggravant de  $\frac{1}{2}$  en  $\frac{1}{2}$  point. De plus, en fonction de son niveau, elle ne teste pas la même chose. Classiquement, de 0 à 4, elle teste les données de l'examen clinique neurologique puis de 4 à 7, elle étudie essentiellement les données d'ambulation (périmètre de marche, aides fonctionnelles) et enfin de 7 à 9, elle varie selon les données fonctionnelles liées au grand handicap. De plus, elle ne teste que très médiocrement des gênes fonctionnelles qui peuvent être majeures comme les atteintes visuelles, les atteintes des membres supérieurs, les troubles cognitifs et la fatigue. Malgré ces défauts, elle est devenue incontournable non seulement pour les études cliniques mais aussi en pratique quotidienne. Elle demeure la référence et aucune alternative n'a réellement fait la preuve de sa supériorité et de sa simplicité (relative). Statistiquement, elle est utilisée comme une échelle ordinale.

Les résultats issus de cohortes (notamment les cohortes lyonnaises, scandinaves et canadiennes) ont décrit les principales caractéristiques de compréhension de l'histoire naturelle de la SEP. Tout d'abord, il semble que la mortalité de cette population (survie globale de 35 à 40 ans) soit peu modifiée sauf peut-être pour les patients lourdement handicapés (cohorte bretonne). Globalement, un niveau de handicap entraînant une gêne définitive à la marche (avec néanmoins un périmètre restant supérieur à 500 mètres sans aide ni arrêt), ce qui correspond à un EDSS à 4, est atteint avec une médiane autour de 8 ans. Une aide constante à la marche (EDSS=6) survient autour de 20 ans d'évolution et l'aide constante d'un fauteuil roulant (EDSS=7) autour de 30 ans pour les médianes obtenues par les études en Kaplan-Meier effectuées sur ces principales cohortes.

L'importante contribution de la cohorte lyonnaise a permis de démontrer notamment :

- que, au-delà d'un seuil correspondant à un EDSS=4, l'accumulation ultérieure de l'incapacité n'est plus influencée par l'évolution initiale récurrente-rémittente ou progressive d'emblée. Le Pr Confavreux a décrit le principe de « processus amnésique » de l'évolution de la maladie face aux événements initiaux ;
- que l'incapacité semble essentiellement dépendante de l'âge du patient à un instant donné plus que du type évolutif de la maladie.

Néanmoins, ces éléments statistiques souffrent d'importantes variations individuelles et restent discutables pour leur exploitation à un niveau de médecine quotidienne.

Malgré, ces dernières années, l'avènement de l'IRM en pratique quotidienne, les facteurs prédictifs n'ont qu'une valeur individuelle limitée et proposer un pronostic à un patient reste extrêmement difficile.

La signification pronostique des poussées a été évaluée globalement. Néanmoins, le polymorphisme d'expression sémiologique des poussées est important. Nous pouvons constater aisément, en pratique clinique, que les poussées présentent des significations évolutives variables. Cela nous a fait étudier plus attentivement cette question. Quelle était cette constatation ? En prenant deux patients dont les caractéristiques cliniques semblaient proches (âge de début, délai entre les deux premières poussées identiques, EDSS et nombre de poussées après un délai identique depuis la survenue des premiers signes et symptômes), il nous semblait que les caractéristiques sémiologiques des poussées pouvaient prendre une signification pronostique. Par exemple, deux patients qui font, avec un intervalle de temps équivalent, l'un deux poussées dont le clinicien est convaincu de la similitude de son expression clinique (pouvant raisonnablement correspondre à une localisation anatomique identique), l'autre deux poussées différentes dans leur expression clinique (pouvant raisonnablement correspondre à des localisations anatomiques différentes) n'auraient pas le même profil évolutif.



Cette observation simple mérite à notre sens d'être confirmée sur une cohorte significative de patients. Cette étude de confirmation d'une « intuition » clinique se déroule en deux temps. Dans un premier temps, sur une petite série de patients, nous introduisons cette variable dans une analyse rétrospective des facteurs prédictifs d'efficacité de la mitoxantrone. Dans un deuxième temps, sur une série plus imposante de 884 patients suivis au CHU de Nancy, nous étudions cette variable en la confrontant aux variables prédictives significatives préalablement rapportées dans la littérature.

### 1.2.2.2 - La fatigue

La fatigue est un symptôme fréquent mais longtemps négligé, probablement en raison des difficultés à la mettre en évidence et à la quantifier. En effet, le premier problème auquel se heurtent les médecins est l'évaluation objective de la fatigue pour connaître sa fréquence, son intensité, son autonomie comme symptôme de la SEP à part entière et non comme une variante sémiologique particulière du syndrome dépressif. Différentes échelles de mesure ont été proposées comme nous le verrons par la suite. Elles ont fait l'objet d'études de validation essentiellement en langue anglaise, mais aucune ne fait figure de référence sur le plan international, a contrario de l'EDSS pour l'incapacité.

Au cours d'une SEP, la fatigue peut entraîner des conséquences multiples dans la vie quotidienne des patients au niveau relationnel, social ou professionnel. Les définitions de la fatigue sont innombrables et renvoient à des concepts plurifactoriels qui majorent les difficultés du clinicien confronté à cette question. La fatigue dans la SEP est une sensation exprimée de façon différente par les patients. Une de ses caractéristiques comparées à la fatigue normale est son apparition rapide après un effort minimal avec un temps de récupération majoré. Elle est plus fréquente et plus sévère que la fatigue normale. Il s'agit d'une fatigue chronique exacerbant les autres symptômes de la maladie. Il faut distinguer la fatigabilité physique qui peut être quasiment continue ou survenir de façon exagérée à

l'effort et la fatigue cognitive qui peut être majorée lors d'un effort d'ordre intellectuel. Ce dernier domaine est mal connu, difficile à évaluer, souvent interprété comme un déficit de type cognitif.

La fatigue est présente à la fois dans le tableau clinique de la SEP mais également dans celui des dépressions majeures. Les relations entre fatigue et dépression, au cours d'une SEP, restent très controversées. Il existe des différences cliniques caractéristiques entre les deux groupes. Dans la SEP, les malades notent souvent une aggravation de la fatigue avec la chaleur et une amélioration après une période de repos ou une sieste. Ils tentent de gérer leur fatigue et trouvent une conduite adaptative en modifiant leurs activités et leur style de vie<sup>29</sup>. Bien évidemment, cette conduite a des répercussions socioprofessionnelles et affectivo-relationnelles, ce qui n'est pas retrouvé dans la dépression. De plus, la fatigue dans la SEP, n'est pas permanente, et se manifeste en général seulement quelques heures. Mais toutes ces données sont théoriques et il est parfois difficile de faire la part entre la fatigue liée à l'atteinte neurologique et celle liée à la maladie dépressive.

Le caractère plurifactoriel de la fatigue est, par ailleurs, renforcé lors des études de relation avec l'incapacité neurologique et notamment l'EDSS. Ces analyses permettent de confirmer l'absolue nécessité d'utiliser des échelles comportant plusieurs dimensions et notamment celles concernant la fatigue physique ou fatigabilité bien corrélée à l'EDSS d'autres qui peuvent renvoyer à des notions plus « cognitives » ou « psychologiques » peu ou non corrélées à l'EDSS et dont la signification physiopathologique est vraisemblablement différente.

L'évaluation de la fatigue continue à poser des questions méthodologiques majeures du fait de la grande subjectivité du symptôme. Les deux échelles les plus utilisées sont d'une part la « fatigue severity scale » (FSS), permettant d'apprécier le retentissement de la fatigue

sur les activités quotidiennes qui présente comme grand intérêt sa facilité d'utilisation mais dont la validité est discutable. De plus, elle ne distingue pas plusieurs dimensions en considérant la fatigue comme un symptôme unique.

L'autre échelle (FIS ou MFIS dans sa version courte) couramment utilisée est issue des travaux de l'équipe canadienne de l'université de Dalhousie<sup>30</sup>. Elle permet d'étudier trois dimensions (cognitive, physique et psychosociale). Lors de la validation en français de cette échelle, nous avons pu clairement confirmer l'existence de ces différents aspects cliniques de la fatigue qui apparaissent indispensables à la discussion. L'élaboration d'une échelle soulève de multiples questions. Il est recommandé qu'un questionnaire soit rédigé pour être compris par une personne de niveau de langage de 10-12 ans. La question de la traduction renforce cette difficulté. L'équivalence conceptuelle doit être privilégiée aux dépens de l'équivalence littérale. L'équivalence conceptuelle fait référence à la validation du concept exploré. Certains événements peuvent avoir une signification différente entre deux cultures. En somme, il s'agit de produire le même effet sur les personnes que celui produit par la version source, afin d'obtenir des données comparables.

La validité de structure interne fait appel à l'analyse factorielle qui permet d'identifier un certain nombre d'axes factoriels composés d'items. La corrélation entre la valeur moyenne du score de chaque item est comparée avec la combinaison des items dans chaque facteur. Pour chacun des items, le taux de corrélation doit être supérieur ou égal à 0.4. L'analyse avec rotation varimax permet de réorganiser la représentation des items dans les différents facteurs sélectionnés précédemment. La cohérence interne permet de prouver l'existence d'une bonne corrélation entre les différents items à l'intérieur de chaque dimension. Elle est appréciée par le calcul du coefficient  $\alpha$  de Cronbach qui doit être supérieur à 0.7. Il faut souligner que plus le nombre d'items est important, plus le coefficient est élevé.

La fiabilité ou reproductibilité se mesure par le calcul du coefficient de corrélation intra-classe à partir d'une analyse de variance à deux facteurs dans un modèle mixte, complété par une représentation graphique selon la méthode de Bland et Altman. Elle correspond à la capacité d'un score observé à être identique dans des conditions similaires. La reproductibilité doit être étudiée par un test-retest à 30 jours d'intervalle qui correspond au délai minimal séparant deux poussées éventuelles de la maladie.

D'autres questions méritent d'être abordées comme le temps de conjugaison (le passé composé est plus abordable que l'imparfait en français) ou la signification des items de réponse (mode qualitatif : du tout à fait vrai au tout à fait faux...ou mode quantitatif : de jamais à toujours...). Enfin, les expressions idiomatiques (structures figées) sont propres à chaque langue et l'équivalence est difficile à trouver ; l'utilisation de paraphrases est parfois nécessaire pour préserver le sens de la proposition. De même, certains concepts simples en anglais ont du mal à être traduits.

L'étape suivante consiste en la réalisation d'une contre traduction, en langue originale, par une traductrice dont la langue maternelle est l'anglais et n'ayant pas participé aux étapes précédentes. Elle est informée du rôle qu'elle occupe dans la procédure. La comparaison de cette contre traduction avec le questionnaire source permet d'effectuer un ajustement final.

Même si les différentes étapes de la constitution d'un questionnaire peuvent apparaître fastidieuse, il faut garder à l'esprit la rigueur nécessaire à son élaboration. En effet, des publications importantes les utilisent ensuite et peuvent donner des résultats discutables ou contradictoires uniquement à cause d'outils mal conçus. La prédominance anglophone de la littérature médicale et scientifique nécessite, en milieu francophone, une traduction des principales échelles utilisées qui peut apparaître comme encore plus difficile que

l'élaboration initiale d'un questionnaire. L'idéal serait indéniablement la validation simultanée en plusieurs langues d'un questionnaire en cours d'élaboration.

Sur le plan thérapeutique, la place réelle des traitements médicamenteux dans la prise en charge spécifique de la fatigue au cours de la SEP reste encore limitée. Là encore, l'interprétation des échelles pose des questions majeures. Les différentes composantes cliniques (et biologiques bientôt ?) de la fatigue doivent être étudiées séparément et il serait très envisageable de proposer telle ou telle thérapeutique sur un aspect clinique spécifique de la fatigue (fatigabilité, fatigue « cognitive », somnolence associée...) d'où l'absolue nécessité d'utiliser des échelles à plusieurs dimensions.

Ainsi, il s'agit d'un sujet intéressant à plus d'un titre, très mouvant au niveau de la littérature où nous attendons des données physiopathologiques robustes qui permettront d'apprécier les différents aspects de la fatigue et ainsi de décliner les différentes pistes thérapeutiques.

## 1.3. Objectifs

### *1.3.1 - épidémiologie descriptive*

Plusieurs questions épidémiologiques sont actuellement controversées dans la littérature internationale. Les données descriptives semblent actuellement évolutives avec des taux de prévalence ou d'incidence plus importants que ceux qui étaient annoncés jusqu'à présent. La question de la tendance séculaire de ces taux est abordée de façon variable dans la littérature sans consensus scientifique énoncé. Schématiquement, trois tendances se font jour avec en premier lieu, les tenants de la stabilité de l'incidence de la maladie au cours des dernières décennies, ceux qui pensent qu'il peut y avoir une modification de l'incidence mais qu'elle serait liée à des questions méthodologiques dont l'amélioration des techniques de diagnostic et notamment l'accessibilité à l'IRM, la modification des critères diagnostiques, l'augmentation de l'espérance de vie des patients (pour la prévalence), la sollicitation accrue des médecins -des neurologues en première ligne- vis-à-vis de la prescription des traitements modifiant ainsi le comportement médical face au diagnostic et l'augmentation dans les bases de données de la proportion de patients peu atteints à incapacité faible ou modérée. Enfin, d'autres auteurs penchent réellement pour une augmentation vraie de l'incidence de la maladie au cours des deux ou trois dernières décennies sans que des explications étiologiques ne soient clairement annoncées.

Il pourrait être intéressant et pertinent d'évaluer ces questions scientifiques dans une région comme la Lorraine dont -du fait de facteurs essentiellement économiques- les données démographiques semble relativement stable depuis les années 1980-1990.

Les objectifs de ce travail sont ainsi de :

- décrire la prévalence de la SEP en Lorraine,

- d'étudier la tendance séculaire de l'incidence au cours des 15 dernières années,
- décrire l'incidence selon l'âge des patients aux premiers signes et symptômes de la maladie,
- décrire la prévalence et l'incidence selon le sexe des patients,
- décrire certaines caractéristiques cliniques des patients selon l'année de survenue des premiers signes et symptômes, notamment celles présentant un rôle de prédiction d'incapacité comme l'analyse de la première poussée (avec ou sans séquelles ?, mono ou polysymptomatiques ?), le nombre de poussées au cours des 5 premières années, l'EDSS évalué à 5 ans du début de la maladie,
- d'étudier la tendance au cours des 15 dernières années de ces caractéristiques cliniques.

### *1.3.2 - Fatigue*

Les objectifs de ce travail sont ainsi de :

- traduire et adapter culturellement le Fatigue Impact Scale,
- identifier les dimensions pertinentes de la version française,
- évaluer les propriétés psychométriques de la version française,
- étudier les relations entre la fatigue -et ses différentes dimensions-, l'incapacité et le type évolutif de la maladie,
- étudier les relations entre la fatigue, la dépression et la qualité de vie,

### *1.3.3 - Facteurs prédictifs d'incapacité*

Les objectifs de ce travail sont ainsi de :

- confirmer, à partir des données de la cohorte du Lorsep, les données d'histoire naturelle habituellement admises dans la littérature,

- étudier l'intérêt d'une nouvelle variable sur le risque d'incapacité: les poussées avec signes de localisations cliniques différentes,
- définir l'intérêt spécifique des différentes variables prédictives (fatigue, origine géographique) sur la survenue d'une incapacité.



#### 1.4. - Références

- 1 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
- 1 Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
- 2 Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000, 47: 707-17.
- 3 Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005, 23:77-105.
- 4 Maggs FG, Palace J. The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? *Mult Scler* 2004, 10:326-9.
- 5 Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998, 338:278-285.
- 6 Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci* 2003, 206:165-71.
- 7 Bruck W, Stadelmann C. The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr Opin Neurol*. 2005, 18:221-4.
- 8 Kutzelnigg AE et al. Brain damage outside demyelinated white matter plaques in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005, 11(S1):S5.
- 9 Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005, 128:2705-12.
- 10 Peterson JW, Trapp BD. Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005, 23:107-29.
- 11 Prat A, Antel J. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005, 18:225-30.

- 12 Kurtzke JF. *Geographic distribution of multiple sclerosis : an update with special reference to Europe and the Mediterranean region.* Acta Neurol Scand 1980 ; 62 : 65-80.
- 13 Alperovitch A, Bouvier MH. *Geographical pattern of death rates from multiple sclerosis in France.* Acta Neurol Scand 1982 ; 66 : 454-61.
- 14 Berr C, Puel J, Clanet M, et al.. *Risk factors in multiple sclerosis : a population-based case-control study in Hautes-Pyrénées, France.* Acta Neurol Scand 1989 ; 80 : 46-50.
- 15 Confavreux C, Darcy B, Alperovitch A, et al. *Le Sud-Est Français, zone à haut risque de SEP ?* Presse Med 1987 ; 16 : 622-3.
- 16 Gallou M, Madigand M, Masse L, et al. *Epidémiologie de la sclérose en plaques en Bretagne.* Presse Med 1983 ; 12 : 995-9.
- 17 Kurtzke JF, Delasnerie-Lauprêtre N. *Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France.* Acta Neurol Scand 1996 ; 93 : 110-7
- 18 Lhermitte F, Alperovitch A, Lyon-Caen O. *Enquête sur la sclérose en plaques lancée par la télévision Française.* Rev Neurol 1988 ; 144 : 135-6.
- 19 Fender P, Paita M, Ganay D, et al. *Prévalence des trente affections de longue durée pour les affiliés au Régime Général de l'Assurance Maladie en 1994.* Rev Epidém et Santé Publ 1997 ; 45 : 454-64.
- 20 Moreau T, Manceau E, Lucas B, et al. *Incidence of multiple sclerosis in Dijon.* Neurol Res 2000 ; 22 : 156-9.
- 21 Weill A, Fender P, Vallier N, et al. *Multiple sclerosis in France : incidence of the disease and prevalence on the treated patients. A study for the Public Health Fund.* Multiple Sclerosis 2005 ; 11(suppl. 1) : P414 ; S107
- 22 Van Bockstael V, Gosselin S, Vukusic S, et al. *Prevalence of multiple sclerosis in french farmers.* Multiple Sclerosis 2004 ; 10 : P156.
- 23 Taithe F, Tilignac C, Rieu L, et al. *Incidence of multiple sclerosis in Auvergne, France : a population-based study.* Multiple Sclerosis 2005 ; 11 (suppl. 1) : P412 ; S106-7

- 24 Yaouang J, Tron I, Leray E, et al. Incidence of multiple sclerosis in Western France, 2000-2001. *Multiple Sclerosis* 2005 ; 11 (suppl. 1) : P411 ; S106.
- 25 Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3 (2):104-10.
- 26 Haegert DG, Marrosu MG. Genetic susceptibility to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 suppl2:S204-210.
- 27 Brassat D, Motsinger AA, Caillier SJ, et al Multidimensional dimensionality reduction reveals gene-gene interactions associated with MS susceptibility in African Americans. *Genes Immun.* 2006; 7 (4): 310-5
- 28 Brassat D, Azais-Vuillemin C, Yaouang J, et al. Familial factors influence disability in MS multiplex families. French Multiple Sclerosis Genetics Group. *Neurology* 1999 ; 52 (8) :1632-6.
- 29 Montreuil M, Garguilo M, Lyon-Caen O. La fatigue au cours de la sclérose en plaques. Analyse de ses relations avec les facteurs psychologiques. *Pratiques Psychologiques*, 1995 4 : 11-17.
- 30 Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, et al. Measuring the Functional Impact of Fatigue : Initial Validation of the Fatigue Impact Scale. *Clin Infect Dis* 1994); 18(suppl 1), S79-83.

## 2. LA COHORTE LORSEP

### 2.1 - Présentation générale

#### *2.1.1 : Recrutement des patients.*

La cohorte LORSEP recrute l'ensemble des patients atteints de SEP en Lorraine depuis 1996 et de façon permanente. Pour cela, il nous a fallu organiser de façon pragmatique les procédures d'entrée et de sorties des patients. Il fallait dans un premier temps motiver les professionnels de santé et en premier lieu les neurologues pour qu'ils puissent tirer un bénéfice direct de leur participation à ce programme. Les procédures ont été négociées et définies collégalement au sein du LORSEP-Réseau Lorrain pour la prise en charge des patients atteints de SEP- L'ensemble des neurologues de la région ont accepté d'y participer avec, en retour, la possibilité d'avoir constamment des fiches de synthèse du suivi de leurs patients, une valorisation de leur dossier médical et des statistiques d'activité thématiques personnalisées.

La cohorte LORSEP rentre par ailleurs dans un cadre plus large d'un Réseau de Santé dédié à la SEP qui est né d'un constat commun et partagé et d'une volonté des professionnels de travailler ensemble en harmonisant au mieux leurs procédures. Ils ont défini des axes opérationnels comme la coordination des soins entre les professionnels de santé (y compris développer et diffuser des référentiels communs), la formation et l'actualisation des connaissances de l'ensemble des professionnels de santé, et la standardisation du dossier médical.

Du fait de ce projet global, défini en commun sans crainte d'hospitalocentrisme, la motivation et la participation des neurologues étaient obtenues.

### *2.1.2. : Organisation*

Des ARC ont été recrutés avec pour mission d'intégrer les données médicales et démographiques dans la base du LORSEP à partir des dossiers des neurologues de la région et de faire valider les données par ceux-ci. Ils se déplacent donc dans l'ensemble de la région. Les neurologues mettent systématiquement à leur disposition tous les dossiers de patients porteurs de SEP. Cette base de données bénéficie de l'antériorité des informations déjà saisies dans EDMUS issue du service de Neurologie du CHRU de Nancy qui utilise ce système depuis 1996. Depuis le 1<sup>er</sup> Mai 2003 la base de données du LORSEP cumule ainsi toutes les données acquises de façon prospective au CHU de Nancy (ce qui correspondait aux données de 1350 patients) et les données émanant de l'ensemble des centres exerçant en Lorraine. Depuis cette date les données sont transmises au Centre d'Epidémiologie Clinique (CEC) Inserm du CHU de Nancy qui assure l'hébergement de la base, sa gestion, son exploitation scientifique, la formation et le recrutement des ARC qui s'engagent à respecter les principes de confidentialité tels que définis par le dossier validé par la CNIL.

Au 1<sup>er</sup> Septembre 2006, cela concerne désormais les données de 3200 patients. Une feuille de consentement validée par la CNIL est signée par chaque patient qui vaut également comme enregistrement au LORSEP afin de permettre aux professionnels du réseau d'intervenir le cas échéant auprès du patient et/ou de son entourage.

Des règles de fonctionnement ont été définies. En annexe, le règlement intérieur de fonctionnement de la base du LORSEP intégrée dans EDMUS est présenté. Entre autres, il faut noter que chaque neurologue adhérent renseigne obligatoirement la base de données. Chaque neurologue a la propriété et la responsabilité des données transmises au CEC en validant le travail de recueil des données des ARC. Une fiche synthétique est transmise en retour au neurologue dont lui seul a la propriété. Chaque neurologue peut de plus disposer à

tout moment d'une extraction de l'ensemble des données dont il est propriétaire. Il pourra demander une exploitation statistique des données dont il est propriétaire.

Lorsqu'une exploitation de la base de données est programmée (données anonymisées) à visée scientifique, d'évaluation du LORSEP ou autre, le Conseil d'Administration doit avoir donné préalablement son accord. Tout médecin qui désire utiliser la base doit ainsi faire une demande écrite auprès du Président ou du Secrétaire du LORSEP. Cette demande sera étudiée en CA qui donnera ou non son accord à cette étude.

Lorsqu'une demande de participation à une étude notamment scientifique émanant de l'Observatoire National de la SEP ou du Centre Lyonnais de Coordination EDMUS est adressée au LORSEP, le CA est saisi et doit donner son accord avant toute participation de la base de données du LORSEP.

### *2.1.3 : Gestion des données-Utilisation d'un outil commun : le Logiciel EDMUS (European Database of Multiple Sclerosis)*

Lorsque le LORSEP a décidé de partager les données médicales entre neurologues et professionnels de santé participant au Réseau, la première étape a concerné l'acquisition d'un logiciel dédié. Concrètement, le choix portait entre la confection de novo d'une base de données en utilisant par exemple Excel ou l'utilisation d'EDMUS. Le choix a été fait au niveau du Conseil d'Administration du LORSEP qui a décidé l'utilisation d'EDMUS. En effet, ce logiciel est largement utilisé dans la communauté neurologique dans de nombreux centres français (essentiellement les CHRU), et européens. L'adoption d'un langage commun pour la description médicale des patients atteints de SEP est d'une grande utilité. En mettant en exergue les informations décisives et pertinentes, elle facilite le suivi médical et l'échange des informations entre médecins. EDMUS a déjà largement contribué à la réalisation d'études internationales largement reconnues et publiées dans les meilleures revues

neurologiques et généralistes. EDMUS a permis d'aboutir à un consensus sur le langage commun à adopter (définitions, dénominations, classifications), la nature des données à incorporer et les caractéristiques techniques de base du programme à développer. EDMUS a déjà bénéficié de nombreuses aides financières notamment européennes depuis 1990 (Action Concertée Européenne sur la SEP soutenue par la Commission des Communautés Européennes dans le cadre du programme BIOMED puis d'une Action Concertée Européenne Spécifique « Establishment and Use of EDMUS as a database system for multiple sclerosis system in Europe » puis d'une European Centralized Facility). EDMUS a porté une attention particulière aux problèmes d'éthique et de bonne pratique posés par tout système standardisé et automatisé de recueil de données. Le respect de la confidentialité est assuré par un système de mots de passe hiérarchisé. Il est également possible de rendre anonyme de façon automatique l'ensemble des dossiers d'un même fichier. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, auprès de laquelle le système EDMUS a été déclaré par les Hospices Civils de Lyon, a ainsi émis un avis favorable sur l'utilisation de celui-ci. Chaque fois que des données sont échangées ou mises en commun, la propriété intellectuelle de l'utilisateur d'origine est protégée par un « Code de Bonne Conduite » et la « Charte EDMUS » qui régit les relations avec les organismes publics ou privés susceptibles d'être intéressés par le projet ou ses données a été élaborée.

A l'inverse, EDMUS a été organisé essentiellement comme un dossier médical informatisé rendant difficile son utilisation comme une base de données à entrées multiples et ne permettant pas d'intégrer des données liées au fonctionnement des ARC. Ainsi, les dates de visite des ARC chez les neurologues, leurs qualités, la date de signature du consentement du patient, les dates de changement d'adresse et de médecin sont difficiles à intégrer. En imaginant un développement ultérieur de ce logiciel qui pourrait être accessible en temps réel à de nombreux professionnels, il faudrait apporter des corrections à la structure du logiciel afin que toutes les modifications et dates soient indiquées et possiblement exploitables.

## 2.2.- Données recueillies

Chaque neurologue participant au LORSEP s'engage à partager au minimum les données des patients SEP suivis par lui-même, incluant :

- Les caractéristiques démographiques des patients,
- Les données du diagnostic,
- Les thérapeutiques de fond utilisées,
- Le suivi clinique et radiologique des patients,
- Et toutes les autres données pertinentes selon l'évolution des connaissances.

En annexe, un dossier-type est présenté.

## 2.3 - Contrôle qualité

Chaque neurologue participant au LORSEP s'engage à prendre part et respecter une procédure de démarche qualité mise en place sur l'initiative du CA ou du CEC le cas échéant. En pratique, les ARC colligent les données sur un dossier papier qui est ensuite classé et archivé au CEC. Ils saisissent les informations dans le fichier LORSEP sur EDMUS. De façon mensuelle, tous les nouveaux dossiers sont revus par un des deux neurologues en responsabilité de la qualité des données (Drs Sophie Pittion-Vouyovitch et Marc Debouverie) ainsi qu'une sélection de dossiers plus anciens tirés au sort de façon aléatoire. La cohérence globale du dossier, la qualité des données sont revues et discutées avec les ARC et, si nécessaire, directement avec le neurologue. Par ailleurs, le CEC possède ses procédures spécifiques.



Trois fois par an, des extractions de données sont effectuées par le statisticien du CEC qui, sur SAS, s'assure d'une cohérence externe des données saisies : entre autres, recherche de doublons, données fondamentales manquantes ou impossibles, cohérence entre la table des incapacités irréversibles et des EDSS...Une extraction des données strictement administratives des patients ayant signé la fiche d'information est transmise au LORSEP afin qu'il puisse mettre à jour son propre fichier pour son activité strictement clinique de coordination des soins de proximité (1900 au 1<sup>er</sup> septembre 2006).

Enfin, les données statistiques concernant l'histoire naturelle de la SEP qui apparaissent largement en accord avec les principales publications issues de cohortes française (lyonnaise) ou internationales peuvent donner un argument en faveur de la validité de structure de la base de données du LORSEP.

## **2.4 - Structure de la cohorte**

Cette cohorte apparaît dynamique puisqu'elle prend en compte les entrées (cas incidents, déménagement) et les sorties (déménagement, décès). Par ailleurs, selon la question de recherche posée, il est possible d'extraire un échantillon de patients de la cohorte LORSEP. Ainsi, sur les questions épidémiologiques, lors les études d'histoire naturelle ou de facteurs pronostiques, l'ensemble de la cohorte est étudié. Sur les études concernant la fatigue ou sur l'utilisation de la mitoxantrone, un échantillon beaucoup plus sélectionné est effectué.

## **2.5 - Perspectives de la cohorte**

L'objectif est de tendre vers une représentativité maximale d'une population de patients atteints de SEP définie par un critère géographique. La cohorte du LORSEP est vaste quantitativement. Sa prévalence décrite de 117/100 000 habitants (95% IC : 116 à 118) pour la cohorte LORSEP est largement supérieure à celle attendue selon les données

antérieures. Cela ne veut pas dire pour autant que le recensement des patients soit équivalent et aussi rigoureux que celui d'un registre. Des propositions seront faites au Chapitre 6.

## **2.6 - Conclusion**

La constitution de la cohorte LORSEP fût décidée collégialement. La définition des axes de recherche, l'élaboration des projets, la recherche de financement m'incombèrent en totalité. Lors de la définition de l'axe de recherche concernant la fatigue, le Dr Sophie Pittion-Vouyovitch y participa largement et il faut la remercier pour la grande contribution à la tenue de ce projet. Le Pr Francis Guillemin accepta enfin que la base de données du LORSEP fasse partie des projets soutenus par le CEC et, dès lors, sa contribution - personnelle et de son équipe- fut essentielle de par sa rigueur méthodologique, scientifique et organisationnelle. Nous allons désormais présenter les résultats des travaux faisant l'objet de cette thèse.

### 3 - Données épidémiologiques en Lorraine

Publication: Article N°1:

Increasing incidence of MS is not related to ascertainment of patients with mild disability

M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, T. Roederer, F. Guillemin.

Cet article est actuellement soumis pour publication.

**Contexte :**

Les données de la littérature sont actuellement ambiguës concernant l'évolution de l'incidence de la SEP. Dans certaines régions, il semble que l'incidence augmente de façon significative (Sardaigne, Sicile, quelques régions scandinaves) alors qu'ailleurs les données sont plus controversées. Le débat porte principalement sur la possibilité d'une « fausse » augmentation de l'incidence liée à un meilleur recensement des patients. En France, les données sont soit anciennes soit fragmentaires. La cohorte LORSEP peut étudier l'incidence de la maladie en France et peut permettre d'actualiser les données de prévalence de la maladie.

**Rappel des objectifs :**

- décrire la prévalence de la SEP en Lorraine,
- décrire l'incidence, selon l'âge et le sexe, de la SEP en Lorraine au cours des 15 dernières années et étudier sa tendance séculaire,
- décrire les caractéristiques cliniques des patients selon l'année de survenue des premiers signes et symptômes,

### Principaux résultats :

- La prévalence est de 117/100 000 (95% IC: 116 to 118).
- L'incidence, ajustée sur l'âge et le sexe au cours de la période 1990-2004, est de 5.4/100 000 (95% IC: 4.3-6.5).
- Durant cette période, le taux d'incidence augmente chez les femmes alors qu'elle n'est pas augmentée chez les hommes.
- Les principales caractéristiques cliniques (en terme de prédiction d'incapacité: âge moyen de début de la SEP, EDSS moyen après 5 ans d'évolution, nombre de poussées au cours des 5 premières années, pourcentage de patients présentant une première poussée avec séquelles ou polysymptomatique) ne sont pas modifiées au cours de la période 1990-2004.

### Interprétation :

La prévalence de la maladie est plus importante que celle attendue en fonction des données françaises existantes de la littérature. Pourtant, des critiques peuvent être émises sur la qualité du recensement des patients amenant au calcul du taux de prévalence ; elles ont été discutées lors du chapitre précédent et pouvaient induire une sous-évaluation de la prévalence. Il nous semble ainsi que les chiffres habituellement donnés d'environ 30 000 patients en France sont largement sous-évalués. Ces données ont été utilisées dans le cadre du Livre Blanc élaboré pour les Etats Généraux de la SEP d'Avril 2006.

L'incidence de la SEP augmente chez les femmes au cours de la période 1990-2004. L'explication sur la tendance séculaire de l'incidence évoluant de façon différente entre les hommes et les femmes n'est pas aisée et des études confirmatoires sont nécessaires. Dans notre population, il n'est pas possible d'argumenter sur une augmentation d'incidence qui serait liée à un meilleur enregistrement des cas avec incapacité minimale (les « formes

bénignes »). Si cette augmentation d'incidence était confirmée de façon différentielle selon le sexe, cela pourrait ouvrir à des études explicatives spécifiques.

## **Increasing incidence of MS is not related to ascertainment of patients with mild disability**

M.Debouverie<sup>1,2</sup>, S.Pittion-Vouyovitch<sup>1</sup>, S.Louis<sup>1</sup>, T.Roederer<sup>3</sup>, F.Guillemain<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of neurology, Central Hospital, 54000 Nancy, France

<sup>2</sup>EA 4003, Nancy-Université, School of Public Health, Faculté de Médecine, Avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>3</sup>Centre of Clinical Epidemiology - INSERM-DHOS CIE 6, Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Marin Hospital, 54000 Nancy, France

Correspondence: Marc Debouverie, Service de neurologie, Hôpital Central, 29 Avenue Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY, FRANCE.

Telephone: (33) 3 83 85 12 75. Fax : (33) 3 83 85 27 34 e-mail:m.debouverie@chu-nancy.fr

Article

Disclosure: the authors have reported no conflicts of interest.

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, incidence, prevalence

Abstract words account: 200

Text words account: 2146

Title: 91 characters including spaces

## ABSTRACT

To describe prevalence and incidence rates of multiple sclerosis (MS) in Lorraine, France and its secular trend over the period 1990 to 2004. The source for the case ascertainment was the regional network of MS healthcare workers in the Lorraine region. All cases with definite or probable MS according to Poser's criteria were included in the study. We identified 2718 subjects with MS on December, 31, 2004 and the prevalence rate was 117/100,000 (95% CI: 116 to 118). During the period 1990-2004, the average age- and sex-adjusted annual incidence rate was 5.4/100,000 (95% CI: 4.3-6.5). During this same period, the total incidence rate and the incidence rate in women increased whereas the incidence rate in men did not change significantly. The mean age at MS onset, disability score 5 years after onset, number of relapses during the first 5 years, and proportion of first attack with sequelae or polysymptomatic were not significantly different between each annual cohort during the study period. Prevalence and incidence rates of MS were higher than expected according to previous studies in France. The incidence increased during the period 1990-2004 mostly in women, and this was not related to better ascertainment of patients with mild disability.

Epidemiological data in Europe suggest that the frequency of multiple sclerosis (MS) increases with increasing latitude and/or the proportion of people reporting Scottish or Scandinavian ancestry.<sup>1-3</sup> Nevertheless, the latitude does not play a key role in determining the onset of MS.<sup>4</sup> France is considered a zone of medium to high risk of MS, with an estimated overall prevalence of at least 50/100,000 inhabitants according to the few available previous studies.<sup>5-11</sup> In addition, a single published study and two meeting abstracts estimated the incidence rate to be between 4 and 5/100,000 inhabitants per year.<sup>12-14</sup> The incidence appears to be stable in some areas of Europe but has increased over time in others.<sup>15-21</sup>

Whether these increased rates reflect a real increase in MS frequency or major improvements in its diagnosis needs to be clarified. Indeed, earlier diagnosis of MS and changes in diagnostic criteria may affect the incidence and prevalence rates, leading to temporal changes in disease rates. Also, the conviction for the neurologists that patients may benefit from earlier initiation of disease-modifying drug therapy could lead to a much earlier identification and diagnosis. An increase in the proportion of mildly affected MS patients would be possible.<sup>22</sup> Therefore, the objective of this study was to determine the standardized prevalence in 2004, as well as the standardized annual incidence rates in Lorraine and its secular trend over the period 1990 to 2004. Also, during this period, we studied the changes of the demographic and earlier clinical data.

## **Methods**

### ***Description of Lorraine region:***

The survey was carried out in Lorraine, France, whose geographical coordinates are 49° N and 5° E.

Lorraine shares its borders with three other countries: Belgium, Luxembourg and Germany. The Lorraine



climate is oceanic with continental influence. The area covers some 23 547 km<sup>2</sup>. The average temperature in January is 1,2 °C and it reaches 18,3 °C in July. Annual precipitation is, on average, 740 mm and occurs on an average of 163 days per year. Forest covers 34% of the area. The official population as of the last national census in 1999 was 2,310,376 inhabitants including 1,178,666 women and 1,131,710 men.<sup>23</sup> After the World War II, increase in industrial activity (coal, steel, iron, textiles and agriculture) resulted in significant immigration mainly from Italy and Poland and later from North Africa. The population increased by 500,000 inhabitants in 30 years (1945-1975), but since 1975, it has not changed significantly and there has been little immigration.

***Ascertainment of MS and diagnostic criteria:***

Cases were identified through the Lorraine Multiple Sclerosis Regional Network of neurologists (private ambulatory practice and hospitals), MS centres, radiologists, biologists, nurses, physiotherapists and the MS Association which together make nearly all of the diagnoses of MS in the Lorraine region. To determine the prevalence, we excluded individuals in whom MS began while they were in the Lorraine region and moved outside of this area before December, 31, 2004, although we included patients who lived in Lorraine on that date but in whom MS began elsewhere. Diagnosis of multiple sclerosis was established by neurologists according to Poser's classification.<sup>24</sup> All cases, with definite or probable MS according to Poser's classification, were included. We examined all their neurologist's clinical records. Prevalence was based on the number of patients who were living in the study area on December 31, 2004. The incidence rates were determined for the period 1990-2004, and the incidence cases ascertainment was based on the year of the clinical onset.

Then, a cohort (LORSEP cohort) was constituted and included all the patients with a diagnosis of multiple sclerosis examined at least once (i.e. all prevalent and incident cases). The data was computerized using

the standardized European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) System.<sup>25</sup> Prospectively, this study examined individual case reports including identification and demographic data and key episodes in the course of MS (initial course, relapses and EDSS score during the five first years of the disease). Recovery from the first relapse was classified as incomplete as indicated by a persistence of neurological signs (corresponding to an EDSS score of at least 2) or complete as indicated by an absence of neurological signs (corresponding to an EDSS score of 0 or 1). We obtained data from the primary medical files regarding the first neurological episode, clinical course, and disability, CSF and MRI data. Data were entered retrospectively when the patient was first seen at the neurologist and when the MS onset was before 1996. Data were collected prospectively after each visit to the neurologist, and new data were checked for their consistency with previous information by clinical research assistant and by the neurologists in charge for the study (M.D. and S.P.V.). The following were systematically assessed for each patient at the clinical onset of MS: gender, age at onset of MS, initial course of the disease (relapsing-remitting or progressive). The date of onset of the first symptoms was determined from the data collected by the neurologists. Data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL) and confidentiality and safety of the data were ensured in accordance with their recommendations. All patients gave their informed consent for their data to be stored in the database and used for research purposes.

### *Statistical analysis:*

Prevalence was calculated from the MS cases who resided in Lorraine, France on December, 31, 2004. The crude prevalence rate was sex- and age-adjusted according to the French population (national census). Incidence rates, with 95% confidence intervals (CI) over the period 1990-2004, were calculated using log-linear Poisson modelling, age and sex standardized. The change in incidence rates over time was expressed as the average annual percentage changes.

Demographic (gender and age at onset of MS) and clinical data (course at onset of MS, degree of recovery from the first relapse, number of relapses during the first 5 years of the disease, EDSS score at 5 years after the onset of MS) were compared according to the year of the clinical onset for the period between 1990 and 2004. If the year of the clinical onset was within 2001-2004, we did not examine the number of relapses during the first 5 years of MS and EDSS score at 5 years after onset of MS. Categorical and continuous characteristics were compared using the Kruskal-Wallis and F test respectively. For analysis of linear trends, we first performed a non-parametric linear trend test (Kendall Tau correlation coefficients) after which we assessed the direction of the trend using a Kendall correlation test. The correlation between incidence rates and demographic and clinical data was analyzed using Spearman correlation coefficients. For all tests, p value of less than 0.05 was considered as indicating statistical significance. All computations were performed using SAS for Windows, version 8.2.

## **Results**

We first examined the prevalence of MS on December, 31, 2004 in the Lorraine region. There were a total of 2718 MS patients out of a total population of 2,310,376 inhabitants (according to the census of 1999). There were 1961 women (72.1%) and 757 men, giving a female-to-male ratio of 2.6. The standardized prevalence for the Lorraine region was 117 (95% CI: 116-118) per 100,000 inhabitants; for women, the standardized prevalence was 166 (95% CI: 164-167) per 100,000 inhabitants, and for men, it was 66 (95% CI: 63-69) per 100,000 inhabitants. During the period 1990-2004, the age- and sex-adjusted incidence rate was 5.4 per 100,000 (95% CI: 4.3-6.5) and higher in women (7.5 per 100,000; 95% CI: 5.8-9.2) than in men (3.2 per 100,000; 95% CI: 2.4-4.0). The total incidence rate increased from 3.7 per 100,000 (95%CI: 3.0-4.6) in 1990 to a maximum 6.9 per 100,000 (95%CI: 5.9-8.1) in 2000 (p=0.0006). The incidence rate in women increased from 4.6 per 100,000 (95%CI: 3.5-6.1) in 1990 to a maximum 9.7 per 100,000 (95%CI:

8.0-11.7) in 2002 ( $p=0.002$ ), whereas the incidence rate in men did not change significantly ( $p=0.41$ ). Figure 1 shows adjusted age- and sex-specific annual incidence rates of MS in Lorraine and Figure 2 shows the distribution of age- and sex-specific incidence rates of MS according to age at onset of the disease.

Table 1 shows the demographic data (age to MS onset and gender). Between 1990 and 2004, the female-to-male ratio and the mean age at onset of MS did not change significantly ( $p=0.19$  and  $0.15$  respectively; linear trend test:  $p=0.72$  and  $0.25$  respectively). Table 2 shows the clinical course at onset, the proportion with primary progressive MS, the proportion with a first attack with sequelae or with polysymptomatic symptoms, the number of relapses during the first 5 years, and the mean EDSS score 5 years after the initial signs or symptoms of MS. Except for number of relapses during the five first years, the frequency or the mean of these different predictors of invalidity at onset of the disease did not significantly differ by year during the period of the study. Furthermore, even for number of relapses during the first 5 years, the linear trend test was not significant.

### **Discussion:**

The current study was conducted in a large population of northeastern France comprising 2,311,000 inhabitants. We found a prevalence of MS of 1.17 (95% CI: 1.16-1.18) per 1,000 inhabitants. The mean age- and sex-adjusted incidence rate was 5.4/100,000 (95% CI:4.3-6.5), and it was higher in women than in men and higher than previous reports, even including recent studies in France.<sup>12-14</sup> Between 1990 and 2004, the incidence rate in women increased, whereas that in men did not change significantly. The results were difficult to analyze within the period 2001-2004 because the cases may have been not yet identified in recent year; particularly, the

primary progressive MS were undervalued. However, the data for 2001 and 2002 did not contradict the trend towards the increasing of the incidence.

The incidence rates found in the current study were comparable to those reported in several European populations.<sup>16,19-21,26</sup> This undoubtedly places northeastern France in the category of regions with a high risk zone of MS.

We found that the age-adjusted incidence rate increased during the study period. One possible reason is a decrease in the delay from onset of signs or symptoms to the diagnosis of MS over time<sup>17,19,27,28</sup> and an increasing proportion of patients with mild disability at diagnosis.<sup>22</sup> Another study, however, showed that the disability profile of MS did not change over 10- year period in a population-based prevalence cohort,<sup>29</sup> and in LORSEP Cohort, it did not appear that either the initial or subsequent course of disease changed during the period of this study. A second possible reason for the increasing incidence of MS is that the diagnoses were made earlier during the years near the end of the study period. This is unlikely because the mean age at onset of MS did not change between 1990 and 2004.

On the other hand, it is possible that MS may have been underestimated during the years near the end of the study period. In particular, primary progressive forms of MS have been underestimated during the period 2001-2004 because they are diagnosed much later than relapsing-remitting form.

The incidence of MS in women increased, whereas that in men did not change significantly during the study period. Similarly, in Norway, after 1984, the incidence among women increased

the most.<sup>30</sup> Thus, exogenous factors vary over time and may affect men and women differently. Also, it is necessary to consider changes in the physician's behaviour during the period of the study. The meaning of treatment benefit may be improved if onset of medication is earlier, which can involve major changes of medical behaviour. This could potentially result from evidence suggesting that treatment earlier in the course of the disease produces larger effects. In addition, the increased availability of MRI and, therefore, improved detection of MS may explain an increase of incidence rates.<sup>19</sup> It would have been interesting to know if the proportion of patients in the cohort not meeting strict clinical criteria for MS at the time of diagnosis (i.e. those whose diagnosis was partially based on MRI) has increased over the years. But, considering variability of MRI studies and machines, evolution of sensitivity of spinal MRI over the last ten years, it may be very hard to describe this component in our evaluation.

We believe that further investigation of these issues is warranted, especially the impact of MRI and awareness of therapy on the physicians' and patients' behaviour. If the increased incidence is due to the availability of MRI and/or awareness of therapies, the incidence should stabilize in the next years, but if the incidence continues to increase, environmental factors should be examined, especially in women. Lastly, if the incidence of the disease were to decrease, it would indicate involvement of a transient environmental factor in the onset of MS.

Table 1: Demographic data for the incidence of MS between 1990 and 2004 according to the year of onset.

	Number of cases	Female (%)	Age at onset of MS (SE)
1990	87	54 (62)	35.4 (11.2)
1991	92	62 (67)	32.8 (8.8)
1992	104	72 (69)	34.2 (10.3)
1993	101	66 (65)	33.3 (10.7)
1994	121	88 (73)	36.3 (10.3)
1995	135	106 (78)	34.0 (11.8)
1996	127	95 (75)	33.9 (11.2)
1997	142	91 (64)	35.2 (10.5)
1998	160	111 (69)	34.7 (11.3)
1999	149	111 (74)	35.2 (10.7)
2000	161	106 (66)	34.7 (10.2)
2001	130	103 (79)	35.5 (11.2)
2002	149	113 (76)	34.4 (12.2)
2003	101	79 (78)	36.5 (11.2)
2004	99	81 (82)	33.4 (12.0)
p value		0.19	0.15
linear trend test: p value		0.72	0.25

SE, standard error

Table 2: Clinical predictors of invalidity according to year of onset of MS between 1990 and 2004.

	Primary progressive form of MS (%)	Incomplete recovery from the first attack (%)	Polysymptomatic initial attack (%)	Number of relapses during the first 5 years (SE)	Mean EDSS score 5 years after onset of MS (SE)
Period 1990-2000	14.2	18.8	26.0	3.5 (2.4)	2.4 (1.6)
1990	18.4	18.4	20.4	3.4 (2.6)	2.4 (1.5)
1991	8.7	16.3	25.0	3.2 (2.3)	2.3 (1.4)
1992	19.2	14.4	21.2	3.6 (2.5)	2.4 (1.6)
1993	12.9	15.8	26.7	3.5 (2.7)	2.5 (1.8)
1994	17.4	15.7	24.0	3.3 (2.0)	2.5 (1.6)
1995	12.6	22.4	30.4	4.1 (3.1)	2.5 (1.7)
1996	14.2	15.7	28.3	4.1 (2.7)	2.3 (1.5)
1997	16.2	19.7	23.2	3.4 (2.2)	2.5 (1.7)
1998	10.6	20.0	28.8	3.8 (2.2)	2.3 (1.5)
1999	14.8	21.5	28.9	3.6 (2.2)	2.3 (1.6)
2000	15.5	22.4	30.4	3.3 (2.0)	2.5 (1.6)
2001	10.8	20.8	27.7	-	-
2002	7.4	24.8	32.2	-	-
2003	6.9	21.8	24.8	-	-
2004	3.0	26.3	32.3	-	-
p value	0.01	0.56	0.42	0.003	0.51
Linear trend test p value	0.17	0.08	0.20	0.30	0.71

SE, standard error



Figure 1: Annual age- and sex-adjusted incidence rate (95%CI) of multiple sclerosis in Lorraine according to year of onset.

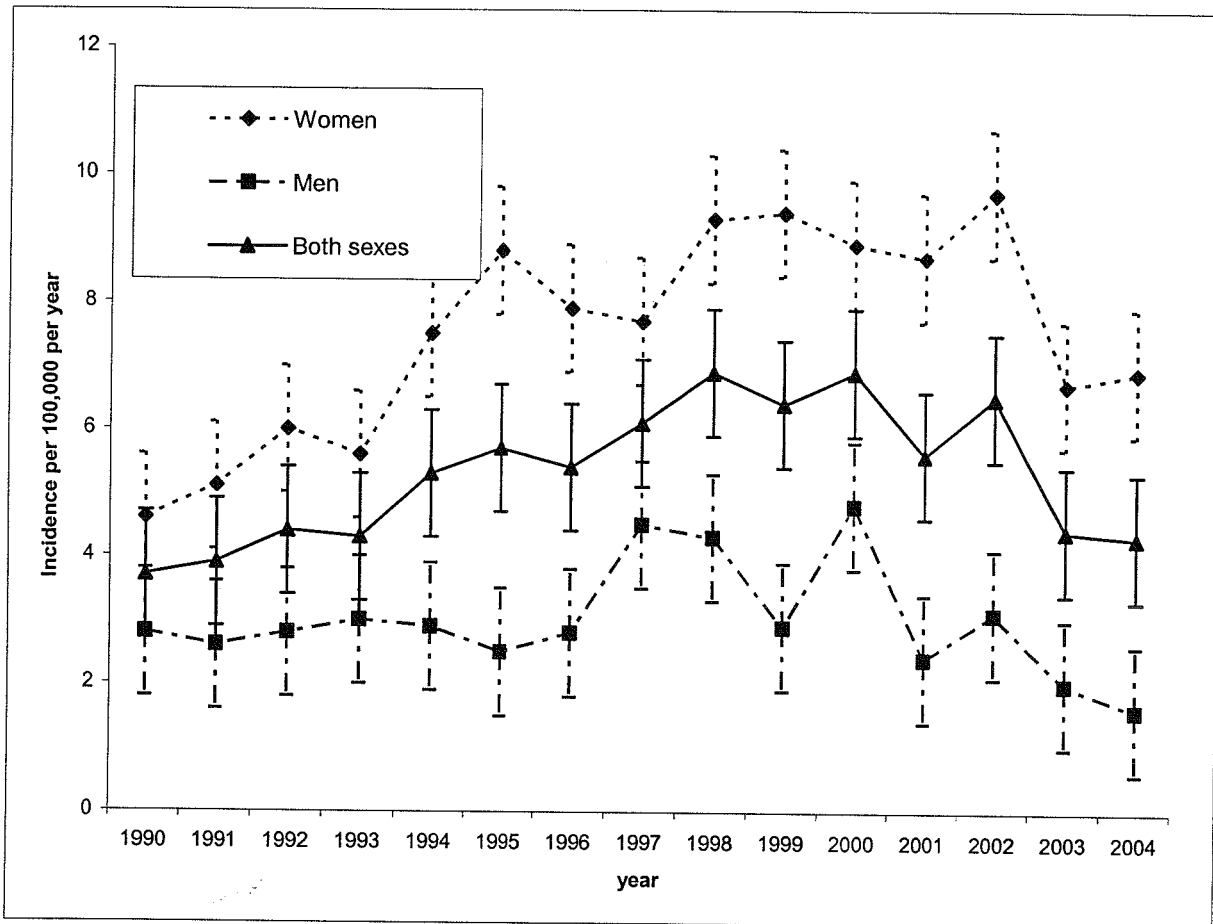
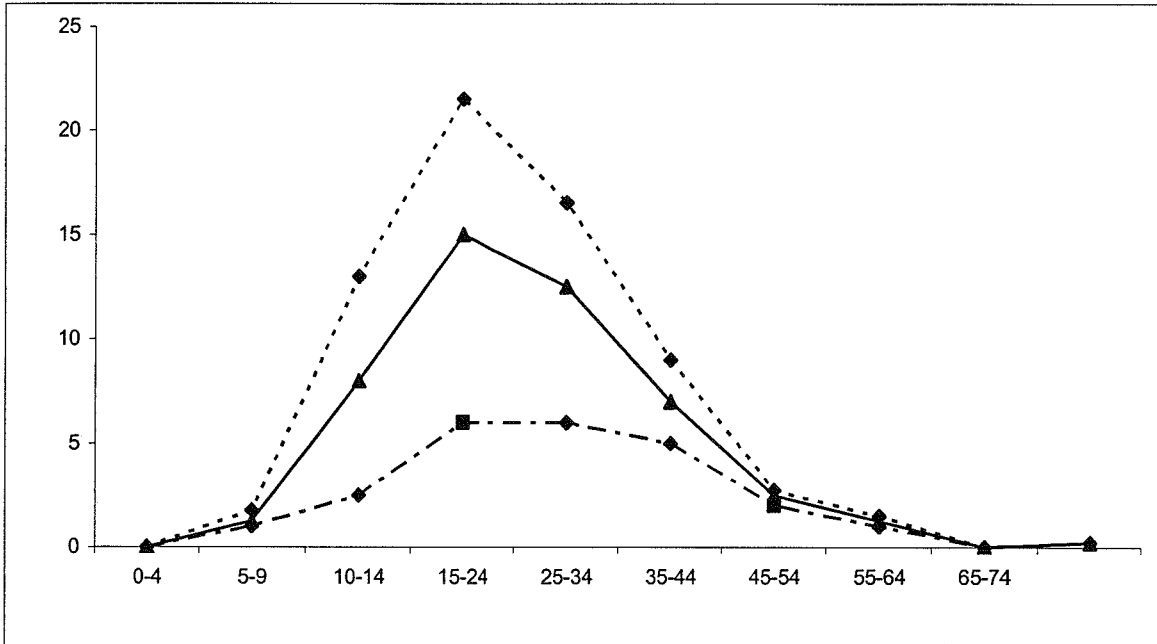


Figure 2: Average age- and sex-adjusted annual incidence rate of multiple sclerosis in Lorraine (1990 to 2004) according to age at onset.



## References

1. **Kurtzke JF.** Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol* 2000; **6** Suppl 2:S134-S140.
2. **Rosati G.** The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001; **22**:117-139.
3. **Sadovnick AD, Ebers GC.** Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; **20**:17-29.
4. **Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C et al.** The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 2003; **22**:65-74.
5. **Alperovitch A, Bouvier MH.** Geographical pattern of death rates from multiple sclerosis in France. An analysis of 4912 deaths. *Acta Neurol Scand* 1982; **66**:454-461.
6. **Berr C, Puel J, Clanet M, Ruidavets JB, Mas JL, Alperovitch A.** Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France. *Acta Neurol Scand* 1989; **80**:46-50.
7. **Confavreux C, Darchy P, Alperovitch A, Aimard G, Devic M.** [South-Eastern France, a high risk area for multiple sclerosis?]. *Presse Med* 1987; **16**:622-623.
8. **Delasnerie-Laupretre N, Alperovitch A.** [Epidemiology of multiple sclerosis]. *Rev Prat* 1991; **41**:1884-1887.
9. **Fender P, Païta M, Salanave B, Ganay D, Allemand H.** [National Health Insurance expenditures in 1994 for thirty long-term illness]. *Sante Publique* 2000; **12**:5-19.
10. **Gallou M, Madigand M, Masse L, Morel G, Oger J, Sabouraud O.** [Epidemiology of multiple sclerosis in Brittany]. *Presse Med* 1983; **12**:995-999.
11. **Lhermitte F, Alperovitch A, Lyon-Caen O.** [Preliminary note concerning a survey on multiple sclerosis through French television (FR3)]. *Rev Neurol (Paris)* 1988; **144**:135-136.
12. **Moreau T, Manceau E, Lucas B, Lemesle M, Urbinelli R, Giroud M.** Incidence of multiple sclerosis in Dijon, France: a population-based ascertainment. *Neurol Res* 2000; **22**:156-159.
13. **Taithe F, Tilignac C, Rieu L, Mulliez A, Cros-Murat C, Clavelou P.** Incidence of multiple sclerosis in Auvergne, France: a population-based study. *Mult Scler* 2005; **11** (suppl.1)(P412) (Abstract)

14. **Yaouang J, Tron I, Leray E, Lucas C, Merienne M, Hinault P et al.** Incidence of multiple sclerosis in Western France, 2000-2001. *Mult Scler* 2006; **11** (suppl.1)(P411) (Abstract)
15. **Granieri E, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Marchi D, Murgia SB et al.** The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology* 2000; **55**:842-848.
16. **Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM.** A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology* 2006; **66**:182-186.
17. **Nicoletti A, Patti F, Lo FS, Sorbello V, Reggio E, Maimone D et al.** Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology* 2005; **65**:1259-1263.
18. **Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, Sotgiu S, Satta WM, Mannu L et al.** Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology* 2005; **25**:129-134.
19. **Sarasoja T, Wikstrom J, Paltamaa J, Hakama M, Sumelahti ML.** Occurrence of multiple sclerosis in central Finland: a regional and temporal comparison during 30 years. *Acta Neurol Scand* 2004; **110**:331-336.
20. **Sumelahti ML, Tienari PJ, Hakama M, Wikstrom J.** Multiple sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive disease courses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**:25-28.
21. **Sundstrom P, Nystrom L, Forsgren L.** Incidence (1988-97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Vasterbotten County in northern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**:29-32.
22. **Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T.** Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 2005; **65**:1066-1070.
23. [http://www.recensement.insee.fr/RP99/rp99/page\\_accueil.paccueil](http://www.recensement.insee.fr/RP99/rp99/page_accueil.paccueil). 2006.  
Ref Type: Internet Communication
24. **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; **13**:227-231.
25. **Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ.** EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**:671-676.
26. **Sloka JS, Pryse-Phillips WE, Stefanelli M.** Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador. *Can J Neurol Sci* 2005; **32**:37-42.

27. **Esbjerg S, Keiding N, Koch-Henriksen N.** Reporting delay and corrected incidence of multiple sclerosis. *Stat Med* 1999; **18**:1691-1706.
28. **Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastru MI, Murgia B et al.** Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 2001; **103**:20-26.
29. **Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH et al.** Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004; **62**:601-606.
30. **Dahl OP, Aarseth JH, Myhr KM, Nyland H, Midgard R.** Multiple sclerosis in Nord-Trondelag County, Norway: a prevalence and incidence study. *Acta Neurol Scand* 2004; **109**:378-384.

## 4 - La Fatigue

### 4.1 : Principaux éléments de la recherche :

Deux articles composent ce chapitre.

#### Contexte :

La fatigue est un symptôme fréquent et invalidant au cours de la SEP. La description qu'en font les patients nous amène à évoquer une origine multiple à ce symptôme subjectif et vraisemblablement à des mécanismes physiopathologiques complexes et variables. Nous voulons adapter en français une échelle pluridimensionnelle de référence afin d'en proposer son utilisation lors des études cliniques et/ou pharmacologiques effectuées en France. Ce travail peut permettre également de confirmer ou de modifier le contour des dimensions mises en évidence par l'étude canadienne anglophone inaugurale en augmentant la puissance de l'étude par un effectif important de patients. De même, les corrélations de la fatigue avec d'autres éléments comme l'incapacité, la dépression ou la qualité de vie restent débattues dans la littérature et il nous semble nécessaire de clarifier ces données.

#### Rappel des principaux objectifs :

- traduire et adapter culturellement le Fatigue Impact Scale (auto-questionnaire d'évaluation de la fatigue d'origine canadienne anglophone),
- évaluer les propriétés psychométriques de la version française et de ses dimensions,

#### Principaux résultats :

- Quatre dimensions de la fatigue sont identifiées : physique, cognitive, psychologique et relations sociales.
- La reproductibilité de la version française est satisfaisante.

- Les dimensions physiques et relations sociales sont corrélées à l'EDSS, ce qui n'est pas le cas pour les autres dimensions.
- La fatigue est corrélée avec la dépression et la qualité de vie.

#### 4.2 - Publication : Article N°2:

##### Validity of the French version of fatigue impact scale in Multiple Sclerosis.

S.Pittion-Vouyovitch, M.Debouverie, F.Guillemain, S.louis, H.Vespignani.

Cet article est actuellement en révision pour publication.

##### **Interprétation :**

Lors de ce travail d'adaptation culturelle, la priorité est donnée à l'équivalence conceptuelle des différents items de la FIS composée de 40 items et de sa version abrégée (MFIS) de 21 items. Les méthodes de validation des échelles restent débattues au niveau internationale sans consensus définitif. Des procédures d'harmonisation sont en cours. Notre choix a porté sur l'équivalence conceptuelle et non sur la traduction la plus proche possible des items. Plusieurs étapes ont ainsi été rendues nécessaires et cette méthodologie est rigoureuse. Elle nous permet même des analyses qui semblent plus fines que lors de la description initiale de la validation en canadien anglophone.

Ainsi, quatre dimensions sont décrites dans la version française ; trois étaient décrites par l'article princeps anglophone. L'analyse factorielle effectuée confirme le choix clinique initial pluridimensionnelle et aboutit à quatre dimensions même si l'analyse confirmatoire apporte peu de différence entre les modèles à trois ou à quatre dimensions. Notre choix retient finalement quatre dimensions.

Il serait intéressant que les auteurs de la version initiale anglophone puisse -sur une population suffisante- étudier l'intérêt potentiel d'une quatrième dimension à la fatigue.

En pratique quotidienne, l'analyse de la fatigue peut apparaître trop lourd dans une démarche de consultation. Un travail complémentaire ultérieur devrait essayer de valider une version courte tout en gardant son caractère pluri-dimensionnel.



## VALIDITY OF THE FRENCH VERSION OF FATIGUE IMPACT SCALE IN MULTIPLE SCLEROSIS

S. PITTION-VOUYOVITCH<sup>1</sup>, M. DEBOUVERIE<sup>1</sup>, F.GUILLEMIN<sup>2</sup>, S. LOUIS<sup>1</sup>, H. VESPIGNANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of neurology, Central Hospital, 54000 Nancy, France

<sup>2</sup> Centre of Clinical Epidemiology - INSERM-DHOS, Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Marin Hospital, 54000 Nancy, France

Correspondence: Dr S Pittion-Vouyovitch Service de neurologie Hôpital Central 29 Avenue Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY, FRANCE.

Telephone : (33) 3 83 85 12 75. Fax : (33) 3 83 85 27 34

e-mail : [s.pittion@chu-nancy.fr](mailto:s.pittion@chu-nancy.fr)

Key words: multiple sclerosis, fatigue scale,

## ABSTRACT

Fatigue is a frequent and common symptom in multiple sclerosis that can interfere in everyday activities. No French fatigue scale is available at the moment, therefore the objective of this study was to make a cross-cultural adaptation of an instrument to measure fatigue based on an existing model in another language.

Methods: The Fatigue Impact Scale, a Canadian fatigue scale was translated and culturally adapted into French by a committee consisting of medical and linguistic specialists. The psychometric properties of this new instrument, called EMIF-SEP, was assessed.

Results: EMIF-SEP is composed of 41 items. A factor analysis identified four dimensions: cognitive, physical, social role and psychological, all which had a high internal consistency (Cronbach's alpha > 0.80). As expected, the convergent validity showed that EDSS was linked to physical and social dimensions. No correlation was found between disability and cognitive or psychological dimensions.

The test-retest reproducibility was very satisfactory, as shown by the scores of the intraclass correlation coefficient above 0.70.

Conclusion: The EMIF-SEP is the first fatigue scale specific to multiple sclerosis adapted to French and available for clinical practice and research studies.

## **INTRODUCTION**

Fatigue experienced by patients with multiple sclerosis is a frequent symptom, reported by 50 to 90% of patients<sup>1-3</sup>; it is now recognised as a disabling symptom which has an impact on daily living. Fatigue is often present at all stages of the disease, to varying degrees. Previously, this was an overlooked symptom, but in recent years, it has been included in different studies. Most fatigue scales have been developed in the English language with a corresponding cultural bent to the country of origin, but none had been made in the French language. Therefore, French studies assessing fatigue used a word-for-word French translation of the English scale, resulting in uninterpretable results.

The Fatigue Severity Scale<sup>4</sup>, an unidimensional nine-item scale which briefly assesses the impact of fatigue in daily living, is widely used in different studies, but appears less relevant than the Fatigue Impact Scale<sup>2</sup>, which is a multidimensional scale. Moreover, the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines recommended the 21-item Modified Fatigue Impact Scale<sup>5</sup>, the shortened version of the 40-item Fatigue Impact Scale. But in the shortened version, the psychosocial dimension consists of only two items.

The aim of this work was to translate and culturally adapt the Fatigue Impact Scale into a French version, then evaluate the psychometric properties with the goal of producing a French scale that may be used in clinical practice and in research studies.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Original instrument**

The Fatigue Impact Scale was developed in Canada taking into consideration patients' perception, functional limitations from fatigue due to multiple sclerosis, existing fatigue scales and remarks from patients on living with fatigue<sup>2</sup>.

Fatigue Impact Scale is a self-report questionnaire composed of forty items organised into three dimensions: cognitive (10 items), physical (10 items) and social (20 items). Each item is rated on a 5-point scale ranging from 0 to 4 (0 = No problem, 1 = Small problem; 2 = Moderate problem; 3 = Big problem; 4 = Extreme problem). The interest of this instrument is its capacity to assess

different features of fatigue. In fact, patients with multiple sclerosis who have experienced fatigue complain its impact on cognitive and physical activities, and daily living.

### **Translation and cross cultural adaptation**

Cross-cultural adaptation is necessary to obtain a comprehensible questionnaire in another language. Indeed, a scale developed in one country and used in another must take not only the language, but the cultural differences into account. A translation must thus take into consideration sentences, idioms, cultural context and lifestyle.

The final version should be accessible and comprehensible to people from the age of 10 to 12-years. Guidelines concerning the translation have advised to use short sentences with only one verb, the active rather than the passive voice (which could bring about misinterpretation) and to avoid pronouns, metaphors and colloquialisms.

We referred to F. Guillemin *et al* for the translation of the Fatigue Impact Scale respecting semantics, idiomatic expressions, experiential and conceptual equivalence<sup>6-7</sup>.

A first translation was made by neurologists and submitted to twenty patients to evaluate the accessibility of the questionnaire. Each item was discussed with the patients giving their interpretation or misinterpretation. Then the scale was modified, taking into consideration suggestions and criticisms of the patients. The revised French questionnaire was given to twenty different patients with multiple sclerosis. This was followed by interviews with the patients, who talked about their experience of fatigue. Finally, a committee composed a native English-speaking linguist, two epidemiologists, three neurologists and a registered nurse convened to review the translation and cultural adaptation of the scale. Each item was analyzed, keeping the more pertinent translation choices. A new item concerning the increase in fatigue due to warmer temperatures (Uhthoff phenomena) was added, as this is a frequent complaint in multiple sclerosis.

Concerning the translation of the response options, a qualitative rather than a quantitative aspect was selected, with four choices ranging from “it’s always true” to “it’s always false”.

To check the quality of this final French version, a back translation was made by an independent native-English translator. The comparison between the original questionnaire and the back

translation by English speaking committee members revealed neither misinterpretation nor ambiguity in the final French version which was called EMIF-SEP.

### **Patients' sample and data collection**

Three hundred and twelve outpatients, aged 18 to 73 years, from the University Hospital in Nancy, with clinically definite multiple sclerosis based on Poser *et al*'s criteria<sup>8</sup>, were selected for this study as local registered prevalent cases in the EDMUS<sup>9</sup> European database. We took into account MS subjects who were ambulatory and had Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores<sup>10</sup> of  $\leq 6.5$ .

Patients were excluded when they suffered from another chronic disease in which they could experience fatigue, such as rheumatic diseases, serious heart diseases, malignant tumours, or other neurological illnesses.

Patients were asked to respond to the scale, according to the fatigue they felt during the 4-week period prior to filling out the questionnaire. The questionnaire was sent twice by mail, one month apart, to assess test-retest reproducibility. One neurologist examined all patients in the month before the study, recording the clinical characteristics and EDSS. Age, sex, duration of the disease, patterns of multiple sclerosis and treatment were taken into account.

### **Statistical analysis**

The content validity was ensured through the adaptation process described above.

The psychometric properties investigated were construct validity (structure, internal consistency, convergent validity) and reproducibility.

The structure of the EMIF-SEP was studied. A factor analysis identified different factors and provided an estimate of each item loading on each factor. Several factor solutions were examined on the basis of eigenvalues and interpretability and stability over several assessment. Varimax orthogonal rotation was then used to reorganize the representation of items in each selected factor.

Cronbach's alpha coefficient was calculated to study internal consistency in each dimension of the instrument,  $\alpha$  coefficient above 0.7 is considered satisfactory.

Convergent validity with EDSS was assessed with spearman rank correlation coefficient.

Test-retest reproducibility was measured using the intra-class correlation coefficient derived from a mixed ANOVA model. It was also illustrated for detailed analysis using a Bland and Altman plot<sup>11</sup>.

The scores of EMIF-SEP were standardised from 0 (meaning no fatigue) to 100 (meaning a high degree of fatigue).

## RESULTS

### Patients

Out of 312 patients, two hundred and thirty seven (76 %) patients filled in the EMIF-SEP scale completely and were included in the analysis. Sixty patients had not answered at least one item and were excluded, as were fifteen patients who had not returned the questionnaires. The selected subjects (169 females and 68 males) had a mean age of  $42.5 \pm 10.9$  years (range 18 - 73 years), average disease duration of  $9.8 \pm 7.4$  years (range 8.3 months – 36.7 years). Mean EDSS was  $3.7 \pm 1.7$  (range 0 – 6.5). The patients were classified into relapsing-remitting ( $n = 147$ ), secondary progressive ( $n = 70$ ) and primary progressive ( $n = 20$ ) subgroups.

The comparison between these patients and the 75 patients who did not complete the questionnaire did not show any significant difference concerning gender ( $p < 0.52$ ), age ( $p < 0.53$ ), EDSS scores ( $p < 0.43$ ), meaning that the characteristics of the two populations were similar.

### Translation and cross-cultural adaptation

Translation and cross-cultural adaptation of the items confirmed the difficulty in respecting the original meaning of the text. It was difficult to describe all which was discussed and suggested about the forty items. Some examples are cited below:

“I feel less alert”, translated word for word into French, is not used. The term “alert” could include some ambiguities. Therefore, we introduced the notion of paying attention. The final expression used was “moins attentif”.

“I feel like I cannot think clearly” is an idiom translated in French by “je n’ai pas pu garder les idées claires”.

“I feel slowed down in my thinking” involves the concept of taking time to think.

“I am more clumsy and uncoordinated”. The adjective word “uncoordinated” has no equivalence in French and was translated using appropriate substitutes.

“My muscles feel much weaker than they should” suggests in French a weakness of muscular strength.

“I am more moody” translated literally into French had a different meaning than that of the original scale. This expression involves the variability or changeability of mood.

“Social activities” was an imprecise expression requiring concrete examples in French language like meeting friends...

Concerning the response options, each item was rated on a 4-point scale (4 = it’s always true, 3 = it’s sometimes true, 2 = it’s sometimes false, 1 = it’s always false) and the total fatigue scores were standardised from 0 (meaning no fatigue) to 100 (meaning high degree of fatigue).

### **Construct validity of the Fatigue scale**

A factors analysis allowed different solutions with three or four factors to be identified. The solution with three factors found cognitive, physical and psychosocial dimensions, but the distribution of items was different from the original instrument and items factor loading was unstable between the first and second assessments. Cognitive and physical dimensions appeared clearly different to the original structure, composed of seventeen and twenty items respectively. On the other hand, only four items were included in the psychosocial dimension.

In the four factors solution, the results of the factor analysis and varimax rotation were similar items in both assessments. Finally, the factor analysis identifying four dimensions, explaining 61.5% of variance, seemed to be more appropriate and was thus selected (table 1). The first factor named cognitive dimension is similar to the original questionnaire (10 items). The second factor called physical dimension is composed of 14 items, including a new item on Uthoff phenomena. Some items belonging to the social dimension in the Fatigue Impact Scale were loaded on the physical dimension. A third factor of 13 items was identified, which was clearly oriented to social life, and is called “social role” dimension. Finally, the last four items make up the fourth

dimension, also known as the psychological dimension. Internal consistency was high, with Cronbach's alpha above 0.80, ranging from 0.82 to 0.93 (table 2).

### **Convergent validity**

The relation between the EMIF-SEP and the EDSS to measure disability was studied.

The total score of the EMIF-SEP was high when the EDSS was high. Physical and social role dimensions were correlated with EDSS ( $r=0.48$ ,  $p<0.0001$ ;  $r=0.35$ ,  $p<0.0001$  respectively). On the other hand, cognitive and psychological dimensions had no correlation with EDSS ( $r=0.05$ ,  $p=0.38$ ;  $r=0.12$ ,  $p=0.06$  respectively).

### **Test-retest reproducibility (Table 3)**

Test-retest reproducibility was carried out in a large sample of patients ( $n = 212$ ). The intraclass correlation coefficient was high at the two times ( $t = 0$  and  $t = 1$  month) for the EMIF-SEP and its four dimensions (table 2). A Bland and Altman's plot showed a homogeneous distribution of values around a mean difference close to 0 and less than 5% values outside the theoretical 95% confidence interval along the score spectrum (Figure).

### **Scores of the EMIF-SEP**

The mean score (standard deviation) of EMIF-SEP for all patients and cognitive, physical, social role and psychological dimensions are respectively 57.7 (22.1), 46.8 (27), 68.6 (24.1), 52.2 (24.7) and 64.4 (26.2) (Table 4).

## **DISCUSSION**

The aim of this work was to culturally adapt the Fatigue Impact Scale into a French version where the properties and the quality of this new French scale was found close to the original English instrument.



In recent years, different instruments assessing fatigue have been developed in English, but there is a need for a specifically-designed scale to be used in French-speaking countries.

Using a valid French fatigue scale in multiple sclerosis is necessary, on account of the high frequency and importance of the symptom in this disease<sup>12</sup>. At the moment, no other instrument specifically assessing fatigue in multiple sclerosis is available in French and using a questionnaire which is simply translated compromises the results of a study.

The interest in adapting a pre-existing English scale in a French cultural context is to have a common instrument in different countries with which results of studies can be compared.

The Fatigue Impact Scale is a high-quality instrument which can assess the consequences of fatigue on daily living.

The procedure, including translation and cross-cultural adaptation, has been widely used for quality of life assessment in different countries, and has proved conceptual equivalence among scales translated into different languages. The main stages leading to the final version respected the guidelines suggested by *Guillemin F* with regards to cross-cultural adaptation of composite health status measures<sup>6,7</sup>. Indeed, this study included a multidisciplinary committee including bilingual speakers, experts and lay people, and which had the aim of comparing the original and final versions, to verify the equivalence between them, and to resolve problems concerning the translation. The committee attempted to respect the semantic (meaning of words), idiomatic (idioms and colloquialisms requiring equivalent expressions), experiential (situations referred to) and conceptual (referring to the validity of the concept) equivalences.

After factorial analysis, the solution with four factors appeared to be more relevant than the solution with three factors. This result may be explained by two reasons: first the sample of the study was high and second, a new psychological dimension established on account of our cultural differences.

Internal consistency was high in the four dimensions (cognitive, physical, social role, and psychological), meaning there was perhaps a presence of redundant items; however, these results are comparable with the Fatigue Impact Scale questionnaire (Cronbach's alpha > 0,87)<sup>13</sup>. In the future, we may think about a shorter form of EMIF-SEP, but different to the Modified Fatigue

Impact scale, which didn't completely take into account the psychosocial dimension with its two items<sup>5</sup>.

Recently, Kos *et al* evaluated the psychometric properties<sup>14</sup> of the Modified Fatigue Impact scale in four European countries (Belgium, Italy, Slovenia and Spain) and found no cultural or linguistic differences. The internal consistency evaluated by Cronbach's alpha was satisfactory for the Modified Fatigue Impact scale total score, as well as the cognitive and physical dimensions (0.92, 0.88, 0.92, respectively), but Cronbach's alpha concerning psychosocial dimension was lower (0.65). Indeed, the psychosocial dimension of the Modified Fatigue Impact scale comprises only 2 items which are not representative or typical of this dimension themselves and could interfere with the cognitive or physical dimension. The authors also showed that the varimax rotation factor solution included these 2 items in the physical dimension, but not in the psychosocial dimension.

Convergent validity confirms that fatigue scale was correlated with the physical and not with the cognitive dimensions, as once hypothesized.

The results of the test-retest reproducibility was quite satisfactory with a high intraclass correlation coefficient above 0.80 for EMIF-SEP and cognitive, physical and social role dimensions; the intraclass correlation was 0.74 for the psychological dimension. This is comparable to the test-retest reproducibility of the Fatigue Impact scale except for the physical dimension, which had a lower intraclass correlation coefficient (ICC = 0.69), probably due to the long test-retest time period (6 weeks) in this study<sup>15</sup>. Kos *et al* used the Modified Fatigue Impact scale and also found a good reproducibility (intraclass correlation coefficient  $\geq 0.84$ )<sup>14</sup>.

As in many studies, the EMIF-SEP scores observed in the 237 patients confirmed that fatigue has a strong impact on physical functions, daily living and social activities.

EMIF-SEP appears to be a standard measure for use in French clinical studies and clinical practice because of its strong psychometric properties. That is the only specific multiple sclerosis fatigue scale translated and culturally adapted into French. On the other hand, patients need 10 – 15 minutes to complete the scale that may be considered as a long time. In the future a new strategy will be to develop a shortened version of the 41-item EMIF-SEP.

## References

- 1 Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzoli C. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-5.
- 2 Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14.
- 3 Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997; 12: 247-51.
- 4 Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J., Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-3.
- 5 Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998.
- 6 Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures : literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993 ; 46 : 1417-1432.
- 7 Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol* 1995 ; 24 : 61-3.
- 8 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983 ; 13: 227-31.
- 9 Confavreux C, Compston DAS, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 671-6.
- 10 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- 11 Coste Joel, Bouee Stephane, Ecosse E, Leplege A, Pouchot J. Methodological issues in determining the dimensionality of composite health measures using principal component analysis: case illustration and suggestions for practice. *Qual Life Res.* 2005;14:641-54.

12 Debouverie M, Pittion S, Guillemin F, Vespignani H. Fatigue scales used in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2002 ; 158:1139-43.

13 Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the Functional Impact of Fatigue : Initial Validation of the Fatigue Impact Scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18(suppl 1): S79-83.

14 Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European Countries. *Mult Scler* 2005; 11 76-80.

15 Mathiowetz V. Test-retest reliability and convergent validity of the Fatigue Impact Scale for persons with multiple sclerosis. *Am J Occup Ther* 2003, 57: 389-95.

**Table 1 : solutions with four dimensions**

	F1	F2	F3	F 4
35. I find it hard to concentrate	<b>0.81</b>	0.17	0.16	0.13
26. I am less able to finish tasks that require thinking	<b>0.79</b>	0.12	0.27	0.12
34. I feel slowed down in my thinking	<b>0.79</b>	0.13	0.23	0.07
6. I feel like I cannot think clearly	<b>0.77</b>	0.20	0.20	0.10
21. I am less motivated to do anything that requires thinking	<b>0.74</b>	0.07	0.19	0.21
30. I find it difficult to organize my thoughts when I am doing things at home or at work	<b>0.72</b>	0.18	0.37	0.16
11. I find that I am more forgetful	<b>0.69</b>	0.24	0	0.36
5. I have difficulty paying attention for a long period	<b>0.68</b>	0.16	0.21	0.12
18. I find it difficult to make decisions	<b>0.68</b>	0.18	0.36	0.14
1. I feel less alert	<b>0.61</b>	0.27	0.26	0.24
17. I have trouble maintaining physical effort for long periods	0.15	<b>0.85</b>	0.18	0.08
37. I have to limit my physical activities	0.09	<b>0.80</b>	0.28	0.09
13. I have to be careful about pacing my physical activities	0.05	<b>0.79</b>	0.28	0.06
31. I am less able to complete tasks that require physical effort	0.20	<b>0.78</b>	0.25	0.12
14. I am less motivated to do anything that requires physical effort	0.18	<b>0.73</b>	0.12	0.17
23. My muscles feel much weaker than they should	0.21	<b>0.65</b>	0.19	0.04
24. My physical discomfort is increased	0.21	<b>0.61</b>	0.41	0.03
38. I require more frequent and longer periods of rest	0.11	<b>0.60</b>	0.27	0.20
10. I am more clumsy and uncoordinated	0.32	<b>0.60</b>	0.14	0.26
7. I work less effectively	0.32	<b>0.59</b>	0.39	0.13
3. I have to reduce my workload or responsibilities	0.24	<b>0.56</b>	0.41	0.20
9. I have difficulty planning activities ahead of time	0.18	<b>0.54</b>	0.49	0.22
8. I have to rely more on others to help me or do things for me	0.18	<b>0.53</b>	0.45	0.19
41. I've felt the heat I was disturb by the heat	0.07	<b>0.48</b>	0.03	0.27
19. I have few social contacts outside of my own home	0.23	0.27	<b>0.68</b>	0.09
36. I have difficulty participating fully in my family activities	0.33	0.39	<b>0.64</b>	0.10
28. I am less able to provide financial support for myself and my family	0.23	0.32	<b>0.62</b>	0.23
15. I am less motivated to engage in social activities	0.22	0.24	<b>0.61</b>	0.17
16. My ability to travel outside my home is limited	0.14	0.51	<b>0.60</b>	0.07
32. I worry about how I look to other people	0.25	0.35	<b>0.60</b>	0.03
39. I am not able to provide as much emotional support to my family as I should	0.30	0.04	<b>0.59</b>	0.41
2. I feel that I am more isolated from social contact	0.29	0.25	<b>0.59</b>	0
27. I feel unable to meet the demands that people place on me	0.42	0.24	<b>0.56</b>	0.22
25. I have difficulty dealing with anything new	0.50	0.30	<b>0.53</b>	0.17
29. I engage in less sexual activity	0.12	0.31	<b>0.47</b>	0.26
33. I am less able to deal with emotional issues	0.37	0.12	<b>0.44</b>	0.44
22. I avoid situations that are stressful for me	0.29	0.23	<b>0.36</b>	0.17
12. I am more irritable and more easily angered	0.21	0.21	0.17	<b>0.79</b>
4. I am more moody	0.23	0.20	0.19	<b>0.72</b>
20. Normal day-to-day events are stressful for me	0.33	0.26	0.17	<b>0.63</b>
40. Minor difficulties seem like major difficulties	0.32	0.23	0.45	<b>0.49</b>

n) : number of item ; F 1 : Cognitive dimension ; F 2 : Physical dimension ;  
 F 3 : Social role dimension» ; F 4 : Psychological dimension

**Table 2: Internal consistency of the EMIF-SEP**

Dimension	Cronbach's alpha
Cognitive	0,93
Physical	0,93
Social role	0,91
Psychological	0,82

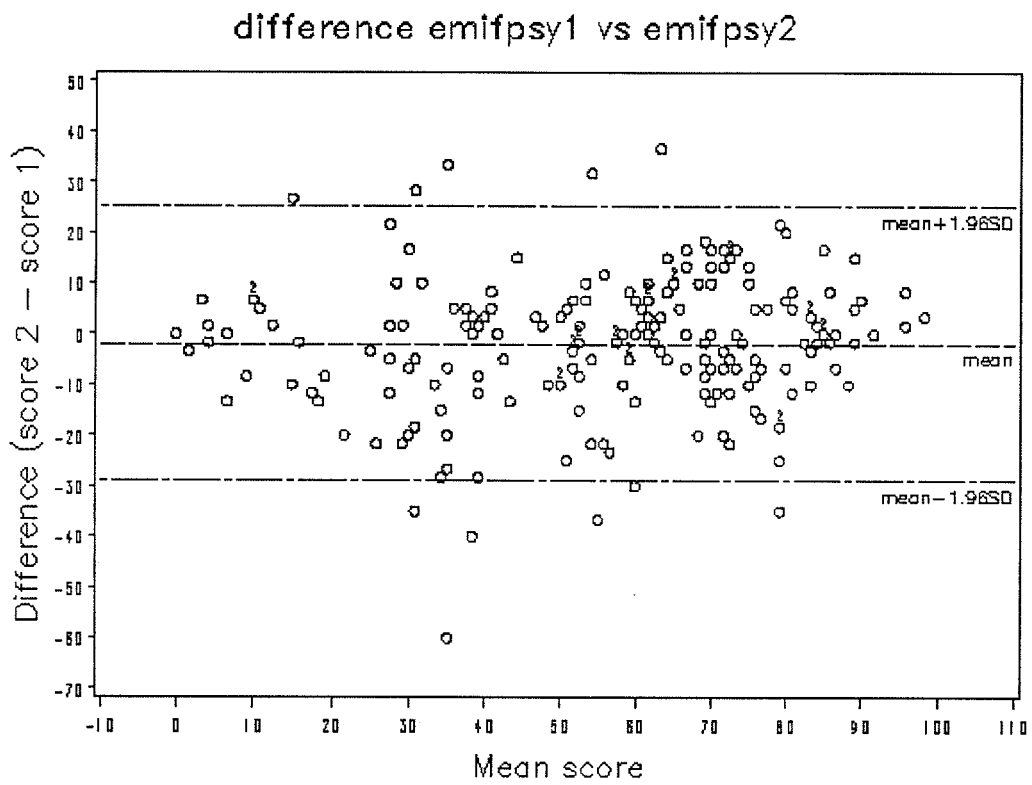
**Table 3: Test-retest reproducibility of the EMIF-SEP (n = 212)**

	Intraclass correlation coefficient	Minimal limit (95%)	Maximal limit (95%)
EMIF-SEP	0,84	0,64	0,93
Cognitive dimension	0,83	0,60	0,92
Physical dimension	0,82	0,60	0,92
Social role dimension	0,82	0,61	0,92
Psychological dimension	0,74	0,46	0,89

**TABLE 4: Scores of the EMIF-SEP and its dimensions**

	Mean score	Standard deviation	Minimum	Maximum
EMIF-SEP overall	57.7	22.1	0	96.7
Cognitive dimension	46.8	27	0	100
Physical dimension	68.6	24.1	0	100
Social role dimension	52.2	24.7	0	100
Psychological dimension	64.4	26.2	0	100

Figure: Difference against mean of scores at two EMIF-SEP assessments for reproducibility (Bland – Altman)



#### 4.3 - Publication : Article N°3:

Fatigue in Multiple Sclerosis is related to disability, depression and quality of life.  
S.Pittion-Vouyovitch, M.Debouverie, F.Guillemin, N.Vandenberghe, R.Anxionnat,  
H.Vespignani.

Journal of the Neurological Sciences 2006; 243: 39-45

#### Interprétation:

Cette étude confirme la nature pluridimensionnelle de la fatigue et confirme ainsi notre intuition clinique et le discours tenu par les patients. En effet, les dimensions physiques et relations sociales sont corrélées à l'EDSS, ce qui n'est pas le cas pour les autres dimensions. La dimension physique de la fatigue semble donc correspondre à ce qu'en français on pourrait appeler la « fatigabilité » qui apparaît comme un symptôme fréquent et fortement lié aux capacités fonctionnelles de déplacement des patients et notamment d'origine motrice. Cette constatation nous amène à étudier le lien entre la dimension physique et l'évolution ultérieure de la maladie. Au contraire les dimensions cognitives et psychologiques sont d'une nature différente non liées à l'incapacité évaluée par l'EDSS.

Suite à ce travail, il ne semble plus possible de pouvoir proposer une échelle unidimensionnelle lors de l'évaluation de la fatigue.

La fatigue est corrélée avec la dépression et la qualité de vie. Ces éléments étaient discutés dans la littérature. Cette étude portant sur une population large avec une puissance statistique importante permet de répondre plus précisément à ces éléments de débat.



## Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life

S. Pittion-Vouyovitch<sup>a,\*</sup>, M. Debouverie<sup>a</sup>, F. Guillemin<sup>b</sup>, N. Vandenberghe<sup>a</sup>,  
R. Anxionnat<sup>c</sup>, H. Vespignani<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Central Hospital, 54000 Nancy, France

<sup>b</sup> Centre of Clinical Epidemiology-INSERM-DHOS, Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Marin Hospital, 54000 Nancy, France

<sup>c</sup> Department of Neuroradiology, Central Hospital, 54000 Nancy, France

Received 14 December 2004; received in revised form 15 November 2005; accepted 15 November 2005

Available online 24 January 2006

### Abstract

Fatigue in multiple sclerosis is a frequent and disabling symptom that can interfere in daily functioning. The aim of this study is to demonstrate the relationship between fatigue and disability, disease course, depression and quality of life.

We administered French valid versions of the Fatigue Impact Scale (EMIF-SEP), the short form of the Beck depression inventory (13 items) and the SF-36 to 237 out of 312 patients with clinically definite multiple sclerosis with EDSS  $\leq 6.5$ .

The EMIF-SEP is composed of four dimensions (cognitive, physical, social role and psychological) and allows a multidimensional evaluation.

Using a multivariate analysis, EMIF-SEP total scores with physical and social role subscales were highly correlated with EDSS ( $p < 0.0001$ ). Cognitive and psychological dimensions of the EMIF-SEP were not linked to EDSS. EMIF-SEP was not correlated with disease course after adjusting for EDSS. EMIF-SEP scores were significantly associated with depression scores ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.0001$ ). The multivariate analysis also showed a significant impact of fatigue on each scale of quality of life of the SF-36.

These data confirm that fatigue is correlated with disability, but cognitive and psychological dimensions of fatigue remain independent. Fatigue is also associated with depression and quality of life.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Multiple sclerosis; Fatigue; Disability; Depression; Quality of life; Disease course

### 1. Introduction

Fatigue is a common and disabling symptom in multiple sclerosis (MS), but it was overlooked for a long time probably because the measurement of this subjective symptom was difficult. Patients perceive fatigue as an abnormal and excessive symptom different from their prior experience without disease [1–3].

Fatigue can be defined in a number of ways, as a lack of physical or mental energy or a feeling of tiredness [4].

Fatigue is reported by 50–90% of patients according to different studies (53% for Colosimo et al. [5]–92% for Fisk et al. [6]). It is sometimes the most disabling symptom (40% for Murray [2], 14% for Fisk et al. [6], 28% for Krupp et al. [3]) and the first sign of the disease [6,7].

It can be responsible for an increase in other symptoms in 48% of reported cases [1].

Fatigue may be a major reason for unemployment among patients with multiple sclerosis [8].

It can affect social relations, daily activities, cognitive and physical domains [9]. Fatigue assessments in MS must take these aspects into account.

In recent years, many different fatigue scales have been used [6,10–12], but unlike the EDSS, there is no one international standard, so it is difficult to compare levels of

\* Corresponding author. Service de neurologie, Hôpital Central, 29 Avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy, France. Tel.: +33 3 83 85 12 75; fax: +33 3 83 85 27 34.

E-mail address: sophie-pittion@wanadoo.fr (S. Pittion-Vouyovitch).

fatigue. As a result, there is neither consensus of opinion nor a common way to assess the different aspects of fatigue. Furthermore, a problem arises regarding original English fatigue scales when they are used in another language without checking the psychometric properties of the instruments. Simple word-for-word translations do not take cross cultural aspects into account, leaving these studies more open to criticism. Fisk et al. have elaborated the Fatigue Impact Scale (FIS), an accurate instrument, which identifies the effects of fatigue on MS subjects [6,13].

As fatigue in MS is a multidimensional symptom, this instrument also includes three subscales identifying different and accurate features of fatigue. Items were drawn from clinical experience and from data collected during interviews of MS patients in which they reported the impact of fatigue in daily living. A study comparing different fatigue scales has suggested that FIS was the most relevant instrument assessing fatigue [14].

Previous studies on fatigue in MS have found significant correlations between higher fatigue and higher disability [5,7,15,16], progressive rather than relapsing remitting disease [5,7], higher depression [15,17–20], or quality of life impairment [21]. But the results appeared to be controversial by other authors who showed that fatigue appeared to be a symptom independent of disability [3,6,22], disease course [15,19] and depression [3,6,22]. The interest to clarify these relations may help to improve the management of fatigue.

The aim of the study was to determine the relationship of fatigue with disability, disease course, depression and quality of life in a large sample of patients who were evaluated for clinically definite multiple sclerosis at the University Hospital in Nancy.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Patients

Three hundred and twelve outpatients from the University Hospital in Nancy, with clinically definite multiple sclerosis based on Poser et al.'s criteria [23], were selected for this study as part of the European database of EDMUS [24]. We selected MS subjects who were ambulatory and had Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores [25] of  $\leq 6.5$ .

Patients were excluded when they suffered from another chronic disease in which they could experience fatigue, such as rheumatic diseases, serious heart diseases, malignant tumours, or other neurological illnesses.

All patients had clinical tests including an EDSS evaluation by the same neurologist during the month prior to the study. Depending on their disease course, they were classified as relapsing–remitting, secondary or primary progressive patterns.

Three different scales evaluating fatigue, depression and quality of life in questionnaire form were sent to each subject. The patients were invited to complete the three questionnaires and to return them by mail. The fatigue scale was sent two times, at a 1-month interval, to study psychometric properties (validation and test–retest reproducibility).

### 2.2. Instruments

To assess fatigue, we used the «EMIF-SEP» [26] a self-report questionnaire of fatigue which is a French valid version developed from the «Fatigue Impact Scale» (FIS) [6]. The FIS consists of forty items including three subscales: cognitive, physical and psychosocial functioning. Each item scores on a five-point scale from 0 (meaning absence of fatigue) to 4 (meaning high level of fatigue). Translation of a scale in another language requires a cultural adaptation owing to the different idioms, lifestyles and cultural contexts in each country. Therefore, a focus group from various fields of the medical community (two epidemiologists, three neurologists and a registered nurse) as well as a native English-speaking linguist was made up with the aim of carrying out French cross-cultural adaptation of the FIS [27]. Patients were asked about items at each stage of translation. An item concerning increased fatigue in warm temperatures, “Uhthoff phenomenon” was included in this French version. Then the psychometric properties of this French version called EMIF-SEP was evaluated. Factor analysis brought out four dimensions explaining 61.5% of variance. The internal consistency measured by the Cronbach's  $\alpha$  for each of these dimensions was high (cognitive=0.93, physical=0.93, social role=0.91, psychological=0.82). The test–retest reproducibility was quite satisfactory with a correlation at 0.84.

EMIF-SEP is thus composed of 41 items organised into four dimensions (cognitive, physical, social role and psychological dimensions) with each item rated on a 4-point scale (4=it's always true, 3=it's sometimes true, 2=it's sometimes false, 1=it's always false) and the total fatigue scores are standardised from 0 (meaning no fatigue) to 100 (meaning high degree of fatigue). The cognitive subscale is composed of 10 items concerning lack of concentration, difficulty paying attention, forgetfulness, difficulty of thought and to make decisions. The physical subscale comprising 14 items includes clumsiness, difficulty to maintain physical effort, lack of motivation and trouble to do physical efforts, reduction of physical activities, increased of period of rest, muscular weakness, difficulties to plan activities and the increase of fatigue with heat. The social role dimension (13 items) concerns lack of motivation and difficulty to participate in social activities, trouble in controlling emotional issues and in doing anything new.

The psychological subscale includes 4 items about irritability, emotional stress in daily activities and the feeling that every action is difficult.

In the same way, the work was made to take into account the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) with its 21 items divided into 3 dimensions. Psychometric properties of the MFIS showed high internal consistencies (Cronbach's  $\alpha=0.93$  for the cognitive dimension, 0.92 for the physical dimension and 0.81 for the psychosocial dimension) and the test–retest reproducibility was also satisfactory with a correlation at 0.82.

The short form of the Beck Depression Inventory [28,29] (BDI) was used to evaluate depression in our study. It is a self-reported measure of depression which correlates with the original Beck Depression Inventory score. It is composed of 13 items related to depression and each item is self-rated from 0 to 3. The range of scores are 0–3, no depression; 4–7, mild depression; 8–15, moderate depression; 16 and above, severe depression.

SF-36 was used to assess the quality of life [30,31] of the subjects. SF-36 is a self-report questionnaire divided in eight areas of health: physical functioning, social functioning, role limitations due to physical problems, role limitations due to emotional problems, bodily pain, vitality, mental health and general health perception. The scores vary from 0 (meaning worst health-related quality of life) to 100 (meaning best health-related quality of life).

### 2.3. Statistical analysis

Descriptive statistics used means and proportions where appropriate.

Non parametric statistics were used (Spearman's rank correlation, one way analysis of variance (ANOVA)) to study the correlations between variables.

Correlation coefficients were tested for significance with adjustment for age and sex in linear regression modelling. Linear regression models were used to perform multivariate analyses and to seek for interactions between covariates.

All analyses were conducted under SAS V8.1 software.

We considered the level of statistical significance being set at  $p<0.01$ , because of multiple statistical testing.

## 3. Results

Two hundred and thirty-seven (76%) patients completed all three scales (EMIF-SEP, shortened form of Beck Depression Inventory and SF-36) entirely and were included in the study. Sixty patients who had not answered to at least one item were excluded as were fifteen patients who had not returned the questionnaires. The selected subjects (169 females and 68 males) had an average age of  $42.5\pm 10.9$  years (range 18–73 years), average disease duration of  $9.8\pm 7.4$  years (range 8.3 months to 36.7 years). The mean EDSS score was  $3.7\pm 1.7$  (range 0–6.5). The patients were classified into relapsing–remitting ( $n=147$ ), secondary progressive ( $n=70$ ) or primary progressive subgroups ( $n=20$ ).

The comparison between this population and the 75 patients not included in the statistic analysis did not show any significant difference concerning gender ( $p=0.52$ ), age ( $p=0.53$ ), EDSS scores ( $p=0.43$ ), meaning that the characteristics of the two populations were similar.

The mean score (standard deviation) of EMIF-SEP for all patients and cognitive, physical, social role and psychological dimensions are respectively 57.7 (22.1), 46.8 (27), 68.6 (24.1), 52.2 (24.7) and 64.4 (26.2) (Table 1).

### 3.1. Relationship between fatigue and disability

The Spearman's rank correlation test was used to determine the link between fatigue and disability. We found that higher EMIF-SEP total scores were associated with higher EDSS scores ( $r=0.32$ ,  $p<0.0001$ ). There were also higher physical and social role subscale scores of EMIF-SEP linked to higher EDSS scores ( $r=0.48$  and  $0.35$ ,  $p<0.0001$ , respectively). But no correlation was found between EDSS scores and cognitive or psychological subscales of the EMIF-SEP ( $r=0.05$ ,  $p<0.38$  and  $r=0.12$ ,  $p<0.06$ , respectively).

After adjusting for depression, the relationship between EDSS and EMIF-SEP total scores was maintained, meaning that EDSS was independent and significantly linked to EMIF-SEP ( $F$  value=10.49, partial  $r=0.14$ ,  $p=0.001$ ). The relationship between each dimension of EMIF-SEP and EDSS remained the same when controlling for depression as a confounding variable (cognitive dimension:  $F$  value=4.12, partial  $r=0.11$ ,  $p=0.043$ ; physical dimension:  $F$  value=51.71, partial  $r=0.35$ ,  $p<0.0001$ ; social role dimension:  $F$  value=14.95, partial  $r=0.17$ ,  $p=0.0001$ ).

For reasons of comparison, we also used the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), recommended by the MS Council for Clinical Practice Guidelines. While MFIS consists of three dimensions (cognitive, physical, psychosocial) to EMIF-SEP's four, the results were similar. We found a significant relationship between higher scores using MFIS and higher scores using EDSS ( $r=0.261$ ,  $p<0.0001$ ). A significant correlation was also found between higher physical and psychosocial dimensions of MFIS scores and

Table 1  
Scores of fatigue scale (EMIF-SEP and its dimensions)

	Mean score	Standard deviation	Minimum	Maximum
EMIF-SEP overall	57.7	22.1	0	96.7
Cognitive dimension	46.8	27	0	100
Physical dimension	68.6	24.1	0	100
Social role dimension	52.2	24.7	0	100
Psychological dimension	64.4	26.2	0	100

Ceiling effect=100%, floor effect=0%.

Table 2  
Mean scores of EMIF-SEP and its different dimensions according to the course of multiple sclerosis

Clinical subgroups	EMIF-SEP	Cognitive D.	Physical D.	Social role D.	Psychological D.
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Relapsing–remitting ( <i>n</i> =147)	53 (23.6)	46.2 (27)	61.2 (26.2)	46.9 (25.7)	61.6 (27)
Secondary progressive ( <i>n</i> =70)	64.9 (17.6)	48.2 (27.9)	80 (13.8)	60.6 (21.2)	67.4 (26.2)
Primary progressive ( <i>n</i> =20)	64.4 (16.4)	46.3 (25.1)	79.8 (15.8)	59.3 (20.2)	72.6 (17.3)
<i>p</i> *	0.0003	0.87	<0.0001	0.0002	0.1
<i>p</i> **	0.23	0.75	0.07	0.38	0.13

SD: standard deviation.

*p*\* adjusted on age and sex.

*p*\*\* adjusted on age, sex and EDSS.

EDSS ( $r=0.44, p<0.0001$ ;  $r=0.32, p<0.0001$ , respectively). However, the cognitive dimension was not significantly linked to EDSS ( $r=r=0.05, p>0.01$ ).

### 3.2. Relationship between fatigue and disease course

These results are noted in Table 2. Patients suffering from relapsing–remitting disease obtained lower EMIF-SEP total scores than those with primary or secondary progressive disease ( $F$  value=8.42,  $p<0.0003$ ). We also found significantly lower EMIF-SEP physical and social role dimensions scores in relapsing–remitting MS than in primary or secondary progressive MS ( $F$  value=19.69,  $p<0.0001$ ;  $F$  value=8.88,  $p<0.0002$ , respectively).

Cognitive and psychological dimensions of EMIF-SEP remained independent of disease course ( $p=0.87$  and  $p=0.1$ , respectively).

The same results were found with the MFIS: MFIS total scores were significantly higher in patients with primary or secondary progressive patterns than those with relapsing–remitting multiple sclerosis ( $p<0.0001$ ). Only the cognitive dimension of the MFIS was independent of disease course.

However, after adjusting for EDSS, correlations were no longer significant between disease course and EMIF-SEP or MFIS.

### 3.3. Relation between fatigue and depression

According to the short form of the Beck Depression Inventory, only sixty-two patients were not depressive (26.2%). Forty-six had a mild depression (19.4%), ninety-three a moderate depression (39.2%), and thirty-six a severe depression (15.2%). Therefore, the majority of our population suffered from depression and these patients had significantly higher EMIF-SEP total scores. These results are noted in Table 3.

Table 3  
Relation between fatigue and depression

	EMIF-SEP	Cognitive D.	Physical D.	Social role D.	Psychological D.
BDI scores	$\rho=0.74$ $p<0.0001$	$\rho=0.59$ $p<0.0001$	$\rho=0.56$ $p<0.0001$	$\rho=0.73$ $p<0.0001$	$\rho=0.64$ $p<0.0001$

BDI: Beck Depression Inventory. *p* values adjusted on age and sex.

Using the Spearman's correlation, greater BDI scores linked to greater EMIF-SEP total scores and physical, cognitive, social role and psychological dimensions scores of EMIF-SEP.

After controlling for the EDSS confounding variable, BDI scores remained closely linked to:

EMIF-SEP total scores:  $F$  value=162.6;  $p<0.0001$

Cognitive dimension of EMIF-SEP:  $F$  value=95.97;  $p<0.0001$

Physical dimension of EMIF-SEP:  $F$  value=66.22;  $p<0.0001$

Social role dimension of EMIF-SEP:  $F$  value=191.85;  $p<0.0001$

Psychological dimension of EMIF-SEP:  $F$  value=111.60;  $p<0.0001$

Thus, disability didn't appear to influence the link between depressive disorder and fatigue.

Using the Spearman's rank correlation, higher BDI scores were significantly related to higher MFIS total scores ( $r=0.66, p<0.0001$ ). The same link was found between the BDI and the three dimensions of the MFIS ( $p<0.0001$ ).

### 3.4. Relation between fatigue and quality of life

Fatigue scores increased when quality of life was impaired. These results are noted in Table 4.

EMIF-SEP total scores were found to be significantly higher when all dimensions of the SF-36 were lower (physical functioning, physical role, emotional role, social functioning, bodily pain, mental health, vitality and general health).

Physical, cognitive, social role and psychological dimensions of the EMIF-SEP were also highly correlated with all dimensions of the SF-36.

Table 4  
Relation between fatigue and quality of life (SF36)

	SF-PHY	SR-PHY	SR-EMO	SF-SOC	SDOUL	SS-MENT	SVITAL	SS-PERC
EMIF-SEP	$r=-0.52$ $p<0.0001$	$r=-0.61$ $p<0.0001$	$r=-0.60$ $p<0.0001$	$r=-0.60$ $p<0.0001$	$r=-0.53$ $p<0.0001$	$r=-0.59$ $p<0.0001$	$r=-0.57$ $p<0.0001$	$r=-0.54$ $p<0.0001$
Physical dimension	$r=-0.65$ $p<0.0001$	$r=-0.59$ $p<0.0001$	$r=-0.50$ $p<0.0001$	$r=-0.49$ $p<0.0001$	$r=-0.62$ $p<0.0001$	$r=-0.43$ $p<0.0001$	$r=-0.61$ $p<0.0001$	$r=-0.59$ $p<0.0001$
Cognitive dimension	$r=-0.25$ $p<0.0001$	$r=-0.44$ $p<0.0001$	$r=-0.48$ $p<0.0001$	$r=-0.41$ $p<0.0001$	$r=-0.31$ $p<0.0001$	$r=-0.44$ $p<0.0001$	$r=-0.36$ $p<0.0001$	$r=-0.32$ $p<0.0001$
Social role dimension	$r=-0.52$ $p<0.0001$	$r=-0.58$ $p<0.0001$	$r=-0.59$ $p<0.0001$	$r=-0.65$ $p<0.0001$	$r=-0.49$ $p<0.0001$	$r=-0.61$ $p<0.0001$	$r=-0.54$ $p<0.0001$	$r=-0.52$ $p<0.0001$
Psychological D.	$r=-0.29$ $p<0.0001$	$r=-0.38$ $p<0.0001$	$r=-0.46$ $p<0.0001$	$r=-0.44$ $p<0.0001$	$r=-0.37$ $p<0.0001$	$r=-0.54$ $p<0.0001$	$r=-0.39$ $p<0.0001$	$r=-0.41$ $p<0.0001$

SF-PHY: physical functioning, SR-PHY: role physical, SR-EMO: role emotional, SF-SOC: social functioning, SDOUL: bodily pain, SS MENTAL: mental health, SVITAL: vitality, SS PERC: general health.  $p$  adjusted on age and sex.

As we expected, EMIF-SEP scores increased when a SF-36 item concerning fatigue was lower.

When we made the above comparison with the MFIS, the results were similar to significant higher MFIS scores, which were in turn, linked to lower SF-36 scores ( $p<0.0001$ ).

### 3.5. Relationship between fatigue and specific medications

No difference in fatigue scores was found either in patients who took specific multiple sclerosis medication or those who didn't (Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantrone, Cyclophosphamide, Copolymer-1, Azathioprine, Methotrexate) ( $p>0.01$ ).

## 4. Discussion

This study shows significant correlations between greater fatigue in multiple sclerosis and higher disability, between greater fatigue and more severe depression, and between greater fatigue and quality of life impairment. To this end, we used a representative population of two hundred and thirty-seven patients with clinically definite multiple sclerosis as diagnosed via the criteria of Poser et al. [23]. However, the results are different between the four dimensions of fatigue and confirm the multidimensional aspect of fatigue in MS. The cognitive aspect appears as a specific entity.

The fact that patients who experienced more fatigue had higher EDSS scores was found in previous studies [5,7,15,16]. This relation was confirmed after controlling the confounding variable of depression. These results are not supported by other authors who couldn't find a link between fatigue in multiple sclerosis and disability [3,6,17,18,22]. These conflicting results may be explained by different methods, such as including a small population of patients, and not using a specific instrument for evaluation fatigue in multiple sclerosis. Moreover, some of the fatigue-specific scales available in multiple sclerosis don't allow a multidimensional assessment of fatigue and

the aim of these instruments is to produce quantitative or qualitative evaluations.

It's interesting to note that we didn't find any link between certain features of fatigue and disability. Indeed, cognitive and psychological dimensions of EMIF-SEP were independent of the level of disability. A previous study confirmed our data concerning the lack of correlation between the cognitive dimension of fatigue and disability [16].

On the other hand, an increase in physical and "social role" dimensions scores of EMIF-SEP were linked to an increase in EDSS scores. These results may be explained by the fact that EDSS specifically evaluates physical deficiencies such as social disruption. Indeed, physical disability has an affect on social life.

The fatigue seems to be independent of the disease course. The first analysis showed that fatigue was greater in primary and secondary progressive MS than relapsing–remitting MS patients, as previous studies [5,7] had related. These results may be attributed to the fact that patients with relapsing–remitting disease might be less disabled than patients with progressive disease. This was confirmed by a second analysis where after controlling for EDSS, no correlation was found between EMIF-SEP scores and disease course, as Kroencke et al. had described previously [15].

A high level of depression appeared to be related to a high level of fatigue and in all dimensions of fatigue, namely cognitive, physical, social role and psychological subscales.

Even after controlling the EDSS confounding variable, fatigue and depression remained linked. Other studies have achieved the same results [17].

Other authors found similar results to ours [15,17–20,32] namely Bakshi et al. [17]. This included higher Fatigue Severity Scale scores, which were correlated with higher Beck Depression Inventory scores ( $r=0.56$ ,  $p<0.0004$ ) and a higher Hamilton Depression Inventory score (a 23-item self-report version of the Hamilton Depression Rating Scale) ( $r=0.56$ ,  $p<0.0004$ ). Fatigue and depression were associated significantly after controlling the EDSS, poten-

tially confounding variable. Kroencke et al. [15] used different depression scales, the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) and the 7-item depressed mood scale (deriving from SDS after eliminating somatic and cognitive items that could interfere with MS symptoms) which arrived at the same conclusion.

Others investigators [19] found a significant correlation between greater mental fatigue and greater depression ( $p < 0.0001$ ), but found no association between physical fatigue and depressive disorder in MS patients. Contrary to our study, a high level of depression is related to a high EMIF-SEP physical dimension score. These conflicting results could be explained by the fact that fatigue and depression scales are different, much like the populations are different.

On the other hand, prior studies [3,10] have eliminated the link between fatigue and depression, but these studies were limited by a small sample of patients.

But the relationship between depression and fatigue remains problematic and appears to be ambiguous; fatigue is a symptom of depression and is able to increase depressed mood and depression would increase fatigue due to multiple sclerosis.

In this work, 75% of the patients met the criteria for depression by the Beck depression inventory. This may be an over-representation of depression in MS, because somatic symptoms included in the inventory may artificially raise the scores of patients with MS when using this scale. In order to evaluate how much of the fatigue is caused by depression, it would be interesting to compare our group to patients depressed without MS. Indeed, clinical features appear to differentiate fatigue attributed to depressive disorders from fatigue in MS. An increase in temperature exacerbates fatigue in MS, and patients experience periods of fatigue throughout the day. They attempt to manage this symptom by adjusting their lifestyles and by taking periodic rests. On the other hand, subjects with depressive disorders complain about constant fatigue. These remarks could imply that feeling of fatigue in MS is different than being in those experiencing depression [33].

Another problem is that somatic symptoms are included in the Beck depression inventory which would artificially raise the number of patients scoring as depressed because of their MS symptomatology.

Our results confirm known data concerning high levels of fatigue linked to an impairment of quality of life [6,21]. Lower scores in eight scales of SF-36 were associated with higher EMIF-SEP scores and its 4 dimensions (cognitive, physical, social role, psychological). This finding supports the idea that a therapeutic management of fatigue may improve health-related quality of life namely physical functioning, general health, mental health, bodily pain, role limitations due to emotional and physical problems, social functioning and vitality.

It's interesting to note that these results herein concerning the relationship between EMIF-SEP and disability measured

by EDSS, disease course, depression measured by Beck Depression Inventory and quality of life measured by SF-36 were found to be similar when using the modified fatigue impact scale.

In this study, we did not find any positive correlation between fatigue and use of specific therapy. The aim of this work wasn't to study this efficiency of treatment on fatigue in MS. No conclusion can thus be made on these data.

Fatigue is a major symptom experienced by many MS patients, limiting daily activities, which disrupts general feeling of well being. Fatigue is complex and its assessment requires a multidimensional fatigue scale that identifies different aspects of it. This work confirms that fatigue is linked to disability, but cognitive and psychological dimensions of fatigue remain independent. Fatigue is also associated with depression and quality of life.

Evaluated scales in different studies might be applicable when using translated and validated versions in the language of where the study is being conducted. Applying more scales including the Fatigue Severity Scale [15,17,20,34,35] (which is the most common fatigue scale used) would strengthen the correlation found herein and allow us to compare different studies more easily. For this study, we used the French version of the Fatigue Impact Scale and the Modified Fatigue Impact Scale, the latter which has been recommended by the MS Council for Clinical Practice Guidelines. It would be interesting to use the Fatigue Severity Scale in a similar context. This could be the topic of a future study. And using the same instrument assessing fatigue may be used to compare results from different studies.

## References

- [1] Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;53:185–8.
- [2] Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:251–4.
- [3] Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435–7.
- [4] Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines; 1998.
- [5] Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995;92:353–5.
- [6] Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9–14.
- [7] Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997;12:247–51.
- [8] Edgley K, Sullivan M, Dehoux E. A survey of multiple sclerosis: II. Determinants of employment status. *Can J Rehabil* 1991;4:127–32.
- [9] Hubsby EP, Sears JH. Fatigue in multiple sclerosis: guidelines for nursing care. *Rehabil Nurs* 1992;17:176–80.
- [10] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.

- [11] Iriarte J, Katsamakis G, De Castro P. The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:10–6.
- [12] Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993;37:753–62.
- [13] Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl. 1):S79–83.
- [14] LaChapelle DL, Finlayson MAJ. An evaluation of subjective and objective measures of fatigue in patients with brain injury and healthy controls. *Brain Inj* 1998;12:649–59.
- [15] Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6:131–6.
- [16] Heron R, McCann G, O'Leary CP. The influence of multiple sclerosis on fatigue levels and physical activity levels. *Mult Scler* 1999;5 (Suppl. 1):S37.
- [17] Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarniecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000;6:181–5.
- [18] Provinciali L, Ceravolo MG, Bartolini M, Logullo F, Danni M. A multidimensional assessment of multiple sclerosis: relationships between disability domains. *Acta Neurol Scand* 1999;100:156–62.
- [19] Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998;45:33–8.
- [20] Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8:523–6.
- [21] Mainero C, Cannoni S, Mancini A, Koudriavtseva T, Gasperini C, Ristori G, et al. Determinants of fatigue in MS: relationship with clinical subtype and influence on quality of life. *Mult Scler* 1999;5(Suppl. 1):S6.
- [22] Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996; 53:642–9.
- [23] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
- [24] Confavreux C, Compston DAS, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:671–6.
- [25] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
- [26] Debouverie M, Pittion S, Guillemin F, Vespignani H. Fatigue scales used in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2002;11:1139–43.
- [27] Guillemin F, Bombardier C, Dorcas B. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1417–32.
- [28] Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974;7:151–69.
- [29] Collet L, Cottraux J. The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlocher's retardation scale. *Encephale* 1986;12:77–9.
- [30] Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1013–23.
- [31] Jenkinson C, Stewart-Brown S, Peterson S, Paice C. Assessment if the SF-36 version 2 in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:46–50.
- [32] Iriarte J, Subira ML, De Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000;6:124–30.
- [33] Patten SB, Metz LM. Fatigue and depression in multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2000;45:84–5.
- [34] Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002;205:51–8.
- [35] Casanova B, Coret F, Landete L. A study of various scales of fatigue and impact of the quality of life among patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2000;30:1235–41.

## 5 - Les Facteurs prédictifs d'incapacité

### 5.1 - Principaux éléments de la recherche

L'histoire naturelle de la SEP a été abordée par de multiples publications. Les principales données sont désormais bien connues et ont fait l'objet de nombreuses communications scientifiques et médicales.

Néanmoins, certaines questions doivent encore être discutées. La définition des poussées a été redéfinie lors de l'élaboration des critères de McDonald et al. Cette définition très large laisse en pratique quotidienne la possibilité aux cliniciens d'interprétation assez variable. Surtout, selon le type sémiologique de la poussée, le recours à une thérapeutique anti-inflammatoire et, surtout, sa valeur pronostique semble variable. Nous désirons définir si la survenue de poussées avec signes cliniques de localisations disséminées peut correspondre à une donnée pronostique pertinente ou non. L'expérience clinique permet de se poser cette question. La réalisation d'une étude permettant de tenter d'y répondre n'est pas simple et nous avons décidé de l'effectuer en deux temps.

Précédemment, nous avons validé en français un auto-questionnaire pluridimensionnel de la fatigue. Nous avons vu que les dimensions de la fatigue étaient corrélées de façon différente à l'incapacité liée à la SEP. Il nous semble ainsi pertinent et intéressant de savoir si la fatigue -de façon globale, ou selon une ou plusieurs dimensions- évaluée à un instant donné peut être une variable prédictive d'une incapacité ultérieure de la SEP.

Enfin, les données génétiques de la SEP sont validées depuis de nombreuses années avec un risque de survenue de la maladie très variable selon son appartenance raciale. Par contre, la question du lien entre l'expression phénotypique de la maladie et le patrimoine génétique reste largement débattue. En France, la population d'origine nord-africaine est nombreuse. L'impression clinique partagée entre plusieurs cliniciens va dans le sens d'une possible



expression phénotypique différente des patients d'origine nord-africaine. Il nous faut confirmer ou infirmer cette impression.

**Rappel des objectifs :**

- confirmer, à partir des données de la cohorte du Lorsep, les données d'histoire naturelle habituellement admises dans la littérature,
- étudier l'intérêt de trois nouvelles variables prédictives sur le risque d'incapacité:
  - les poussées avec signes cliniques de localisations cliniques disséminées,
  - la fatigue,
  - l'origine nord-africaine.

**Principaux résultats :**

- les poussées avec localisations cliniques disséminées apparaissent constituer un facteur de risque de survenue d'une incapacité précoce très significatif,
- la dimension physique de la fatigue est prédictive de l'aggravation de l'incapacité à 3 ans alors que les autres dimensions ne le sont pas,
- l'évolution clinique des patients d'origine nord-africaine est plus sévère que chez les patients d'origine européenne.

## 5.2 - Publication : Article N°4

### Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of Multiple Sclerosis.

Debouverie M, Vandenberghe N, Morrissey SP, Anxionnat R, Pittion-Vouyovitch S, Vespignani H, Edan G.

Multiple sclerosis 2004; 10,407-12

#### Contexte:

La mitoxantrone est un immunosuppresseur puissant prescrit au cours des formes très actives de SEP. Cette étude poursuivait un double objectif à savoir d'une part de déterminer les facteurs prédictifs d'une bonne efficacité de la mitoxantrone afin de proposer des critères précis à son utilisation et d'autre part de valider le critère de poussées avec signes cliniques de localisations disséminées. Ainsi, un échantillon de patients ayant été traités par de la mitoxantrone a été analysé.

#### Interprétation:

Les facteurs de prédiction d'une bonne efficacité de la mitoxantrone sont définis à l'aide de cette étude. La forme évolutive rémittente est confirmée comme étant une meilleure indication à ce traitement que les formes progressives. L'existence de critères radiologiques (prise de contraste en IRM) est confirmée également. Concernant les poussées, le nombre de poussées apparaît comme un facteur prédictif d'efficacité. Ainsi, plus les poussées sont nombreuses dans les deux années avant le traitement, plus l'efficacité de la mitoxantrone est prévisible. Surtout, les caractéristiques cliniques des poussées sont intéressantes puisque les poussées avec séquelles et les poussées avec signes

cliniques de localisations disséminées sont fortement corrélées à une bonne efficacité de la mitoxantrone.

Cette découverte nous incite à définir si ces caractéristiques cliniques sont retrouvées sur une étude de cohorte en tant que facteurs prédictifs d'incapacité de la SEP

## Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of multiple sclerosis

M Debouverie<sup>\*,1</sup>, N Vandenberghe<sup>1</sup>, SP Morrissey<sup>2</sup>, R Anxionnat<sup>3</sup>, S Pittion-Vouyovitch<sup>1</sup>, H Vespignani<sup>1</sup> and G Edan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Hôpital Central, Nancy, France; <sup>2</sup>Department of Neurology, CHU, Rennes, France;

<sup>3</sup>Department of Neuroradiology, Hôpital Central, Nancy, France

**Introduction:** In a number of controlled trials it was established that mitoxantrone has a beneficial effect on disease progression in multiple sclerosis (MS) patients with a worsening disease course. The aim of this study was to investigate the use of mitoxantrone in clinical practice, and especially to describe predictive parameters of its effectiveness under these conditions. **Objectives and methods:** In a retrospective, open-label mitoxantrone study we analysed 94 MS patients (49% relapsing–remitting MS (RRMS), 41% secondary progressive MS and 10% primary progressive MS) who received monthly 20 mg i.v. mitoxantrone and 1 g i.v. methylprednisolone for six months, and selected as a criterion of effectiveness the percentage of patients with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) improvement of at least one point (confirmed after one year) after stopping the treatment. A multivariate analysis was undertaken to assess the predictive value of five parameters on mitoxantrone effectiveness: (1) total number of relapses since disease onset and before treatment, (2) number of relapses within the past 24 months before treatment, (3) number of relapses in separate areas within the past 24 months before treatment, (4) active MRI scans (including Gd-enhanced lesions), and (5) clinical course of MS. **Results:** During the observation period from 1 January 1997 to 30 May 2000 more than 44% of the patients improved by one point or more on the EDSS (confirmed after one year), 39% remained stable and 17% deteriorated. In patients with a RRMS course three or more relapses within the past 24 months preceding treatment, and at least one Gd-enhancing lesion resulted in a strong relative benefit (i.e., relative risk) of mitoxantrone effectiveness. In contrast, total number of relapses since disease onset had no impact on disease evolution and disability progression. Multivariate analysis revealed the number of relapses in separate areas within the past 24 months before treatment as the strongest predictive parameter ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Mitoxantrone is effective in improving and stabilizing patients with a worsening MS course in routine clinical practice. Several strong predictive parameters of mitoxantrone effectiveness were investigated among which the number of relapses in separate areas within the past 24 months before treatment was found to be the strongest parameter to predict clinical improvement.

Multiple Sclerosis (2004) 00, 1–6

**Key words:** clinical practice; effectiveness; mitoxantrone; multiple sclerosis; predictive parameters; relapsing–remitting; secondary progressive; treatment

### Introduction

Mitoxantrone is an anthracenedione antineoplastic agent, discovered in 1978.<sup>1</sup> It intercalates in the deoxyribonucleic acid structure and is a potent inhibitor of both deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid synthesis.<sup>2,3</sup> Soon after its discovery, it was found to be immunosuppressive and immunomodulatory.<sup>4,5</sup> Mitoxantrone abrogates T helper activity, enhances T suppressor cell function and inhibits B lymphocyte function and antibody secretion.<sup>6,7</sup> Mitoxantrone also effectively suppresses murine experimental autoimmune encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis (MS).<sup>8,9</sup>

Since 1987, several pilot trials of mitoxantrone suggested treatment effects in MS.<sup>10,11</sup> These encouraging

results prompted phase II and III trials which demonstrated clinical benefit of mitoxantrone in worsening relapsing, secondary progressive (SPMS) and relapsing progressive MS.<sup>12–16,18–22</sup> However, its prescription is limited by its toxicity which is cumulative dose.

It is of prime importance to determine not only which patients are the best candidates for mitoxantrone therapy under ideal study conditions, but also in clinical practice. In this retrospective, open-label study of 94 MS patients treated with mitoxantrone a multivariate analysis was performed to look for predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in MS patients in routine clinical practice.

### Methods

#### Patients

A retrospective analysis was performed on all patients with a diagnosis of MS according to the criteria of Poser who started mitoxantrone treatment between 1 January 1997 and 30 May 2000 at the Neurological Department of

\*Correspondence: M Debouverie, Département de Neurologie, Hôpital Central, 54000 Nancy, France.

E-mail: m.debouverie@chu-nancy.fr

Received 8 July 2003; revised 2 February 2004; accepted 30 March 2004

## Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness

M. Debouverie *et al.*

the University Hospital of Nancy, France.<sup>24</sup> Patients were identified by checking the prescription list from the central pharmacy of our hospital, and other data relevant for the study were collected from the EDMUS database in our institution.<sup>25</sup>

*Demographic and effectiveness parameters*

The following parameters were assessed for the analysis: gender, age at study onset, age at disease onset, and disease duration. Disease course (relapsing–remitting (RR), SP and primary progressive (PP)) was assessed before treatment. Relapse rate was evaluated since disease onset, and for the last 24 months before treatment. Mean EDSS at baseline (including confirmed baseline EDSS at 3 months), mean EDSS worsening within the last 24 months before treatment, and the delay between the last relapse and baseline EDSS were also established.<sup>26</sup>

Patients who fulfilled the selection criteria of Edan *et al.*<sup>18</sup> – which are in agreement with the guidelines of the French regulatory authorities for the use of mitoxantrone in MS – were part of the study. However, nine of the 94 patients had a PP disease course with a rapid worsening of their disease: three of nine patients were progressive relapsing, and another three PPMS patients had evidence of at least one Gd-enhancing lesions on their baseline MR scans.

*Treatment protocol*

The treatment regimen and patient selection followed the protocol of the phase II mitoxantrone trial:<sup>18</sup> each patient received six infusions of mitoxantrone (20 mg intravenously (i.v.) per month) combined with methylprednisolone (1 g/month). Each patient received a total cumulative dose of 120 mg of mitoxantrone, regardless of weight. This treatment regimen is in accordance with the guidelines of the French regulatory authorities for the treatment of mitoxantrone in MS.

Two magnetic resonance imaging (MRI) scans were available for analysis: one before treatment and one after the last mitoxantrone infusion. MRI scans were performed on MR scanners with different field strength (0.5 or 1.5 Tesla). A T1-weighted sequence was followed by an axial T2-weighted sequence (fast spin echo) and FLAIR sequence with 5 mm slices thickness. Thereafter, an axial T1-weighted sequence was performed before and after Gd-DTPA injection (0.1 mmol/kg). An experienced MR

reader (RA) assessed the number of lesions before (T1- and T2-weighted MR scans) and after Gd-injection (T1-weighted MR scans).

*Safety data*

Safety data were collected for all patients up to the end of the study. Haematological and liver function tests were carried out monthly starting before the first mitoxantrone infusion and after stopping mitoxantrone. All patients had a standard electrocardiogram at enrolment, before each infusion and after stopping mitoxantrone. For assessment of left ventricular systolic function (fractional shortening and ejection fraction), echocardiography was performed at entry and exit from the trial (M-mode and two-dimensional echocardiography with spectral and colour Doppler flow analysis).

*Database and statistical analysis*

The study population was divided into two groups: group A with patients showing clinical improvement at outcome (improvement of at least one point on the EDSS confirmed at 12 months), and group B with patients being clinically stable or deteriorating at outcome. Due to small patient numbers no statistical analysis was performed to compare the three groups at outcome: improved, stable and worsening.

Clinical and MRI differences between group A and B were tested for statistical significance by using nonparametric methods (Mann–Whitney test, Wilcoxon rank test and two-sided *P* values) and differences between proportions with the chi-square test.

Multivariate analysis with logistic regression was performed to determine statistically significant predictive parameters of effectiveness of mitoxantrone. To evaluate the predictive value of each type of relapse (total number of relapses, number of relapses with sequelae, relapses in separate areas) a multivariate analysis was performed for each type of relapse, excluding the two other types at a given time.

**Results***Patients (Table 1)*

The data concerning demographics and treatment effectiveness are shown Table 1.

**Table 1** Demographics and effectiveness parameters

	Total population	RR	SP	PP
MS disease course (%)	100	49	41	10
Sex (M/F)	27/67	12/34	10/29	5/4
Age at MS onset	30.6	29	31	32
Total no. of relapses before MITOX	9.15	8.5	11.7	0.9
No. of relapses within two years before MITOX	2.7	3.2	2.6	0.9
No. of relapses with sequelae within two years before MITOX	2.1	2.2	2.3	0.7
Relapses in separate areas within two years before MITOX	2.0	2.2	1.9	0.5
EDSS at baseline	5.4	4.8	5.6	6.3
EDSS deterioration within 2 years before MITOX	1.8	2.0	1.7	1.1

Total population: *n* = 94 patients in our series; MITOX = mitoxantrone treatment; M = male; F = female.

**Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness**M. Debouverie *et al.*

3

Ninety-six patients (68 women, 28 men) received mitoxantrone between 1 January 1997 and 30 May 2000, and were followed up at our university hospital for at least 12 months. There were two dropouts (see below, adverse events) who each received two mitoxantrone infusions and were excluded from the final analysis.

Total treatment duration was, in the remaining patients, six months receiving six mitoxantrone infusions every 30 days ( $\pm 5$  days).

*Treatment effectiveness*

*Clinical results (Table 2)* Overall 78 out of 94 patients (83%) were clinically improved (41/94, 44%) or stable (37/94, 39%) at outcome. Sixteen of 94 (17%) continued to deteriorate, and notably, seven of these 16 patients followed a PP disease course.

In group A (clinically improved patients) 37 out of 41 patients had RRMS, 4 SPMS and none PPMS. In group B 37 of a total of 53 patients were clinically stable ( $n = 8$  RRMS, 27 SPMS and 2 PPMS) and 16 were deteriorating ( $n = 1$  RRMS, 8 SPMS and 7 PPMS).

No difference was detected between group A and B concerning sex ratio, age at MS onset, total number of relapse since MS onset and before treatment. The total number of relapses per patient within the last 24 months before treatment was 3.8 (group A) and 1.8 (group B), respectively, and one year after stopping treatment 0.25 for group A, and 0.26 for group B, respectively. This corresponds to an 86% reduction for group A, and 69% reduction for group B, respectively.

Statistically significant differences were found for the following clinical parameters: Significantly more patients in group A (90%) versus 17% in group B had a RR course ( $P < 0.001$ ). In short, in group A as compared to group B, EDSS scores before treatment were lower ( $P < 0.001$ ), EDSS scores at the end of treatment, and one year after

treatment end were also lower in group A ( $P < 0.001$  in both instances). As for the relapses, group A had a higher total number of relapses within the past 24 months before treatment ( $P < 0.001$ ), and also a higher total number of relapses with sequelae within the last 24 months before treatment ( $P < 0.001$ ). Finally, total number of relapses in separate areas within the last 24 months before treatment was higher in group A than B ( $P < 0.0001$ ) (for details see Table 3).

*MRI results (Table 3)* Each patient had at least two MRI scans: one before treatment (mean time: 2.2 months  $\pm 1.8$  months) and one after the last mitoxantrone infusion (mean time: 1.3 months  $\pm 0.6$  months).

Significant differences concerning the Gd-enhancing lesions were found between the two groups. The number of Gd-enhancing lesions per patient before treatment was higher in group A than in group B ( $P = 0.007$ ). However, no significant differences were found between group A and B concerning the reduction of the Gd-enhancing lesions before and after treatment, the number of T2-weighted or nonenhanced T1-weighted lesions at any time of the study.

*Relative benefit of mitoxantrone effectiveness (Table 4)*

To assess the relative benefits (i.e., relative risk) of mitoxantrone in MS a multivariate analysis was performed which included number of relapses (total or in separate areas), number of Gd-enhancing lesions and MS course. For example, in the RR subgroup with less than three relapses in separate areas and at least one Gd-enhancing lesion on the initial scan the relative benefit of mitoxantrone effectiveness was 2.7, with equal or more than three relapses in separate areas, but with no Gd-enhancing lesions the relative benefit was 5.2, and if there was evidence of at least one Gd-enhancing lesion the relative benefit increased to 14.3. The latter figure

**Table 2** Comparison between group A and B

	Group A	Group B	Total population	P
RRMS/PMS	37/4	9/44	46/48	< 0.001
Sex ratio (F/M)	31/10	36/17	67/27	NS
Age at onset MS (y)	28.8	32.1	30.6	NS
Family history of MS	15%	22%	18%	NS
No. of relapses since MS onset	9.0	9.3	9.2	NS
Interval between first two relapses (m)	17.2	15.1	16	NS
EDSS at baseline	4.8	5.9	5.4	< 0.001
EDSS at the end of MITOX	3.3	5.8	4.7	< 0.001
EDSS at one year after stopping MITOX	3.6	6.6	5.3	< 0.001
Total no. of relapses (§)	3.8	1.8	2.7	< 0.001
Total no. of relapses one year after stopping MITOX	0.25	0.26	0.26	NS
Total no. of relapses with sequelae (§)	3.0	1.4	2.1	< 0.001
Total no. of relapses in separate areas (§)	2.7	1.0	1.7	< 0.0001

F = female; M = male; y = years; m = months; NS = not significant; PMS = progressive MS comprising secondary progressive and primary progressive MS forms.

Group A: MS patient group who improved on the EDSS score at the end of mitoxantrone treatment, and confirmed one year after the end of mitoxantrone treatment.

Group B: MS patient group who remained stable or deteriorated on the EDSS score at the end of mitoxantrone treatment, and confirmed one year after the end of mitoxantrone treatment.

Data represent mean values.

§ = over the past 24 months prior to MITOX.

## Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness

M. Debouverie *et al.*

Table 3 Significant MRI differences

	Group A	Group B	Total population	P
No. of enhancing lesions at baseline	3.5	2.1	2.7	0.007
No. of enhancing lesions at the end of MITOX	0.5	0.2	0.3	NS
Reduction between enhancing MR lesions at baseline and after stopping MITOX (%)	83%	90%	86%	NA
T2-weighted MR lesions at baseline	45.2	49.3	47.5	NS
T1-weighted MR lesions at baseline	22.1	25.5	24	NS

Group A: MS patient group who improved on the EDSS score at the end of mitoxantrone treatment, and confirmed one year after the end of mitoxantrone treatment.

Group B: MS patient group who remained stable or deteriorated on the EDSS score at the end of mitoxantrone treatment, and confirmed one year after the end of mitoxantrone treatment.

Data represent mean values.

decreases to a relative benefit of 10.1, if all relapses – in identical or separate areas – are considered. (Relapses in Table 5 are those occurring within 24 months before treatment!).

With regard to the relative benefit figures for the subgroup with a progressive disease course (secondary or primary), the multivariate analysis always revealed a lower relative benefit than for the RR subgroup (for details see Table 4).

## Adverse events (Table 5)

In general, mitoxantrone was well tolerated. There was no evidence of serious adverse events (see Table 5 for details). The most common adverse events were nausea, which was generally mild and easily controlled by antiemetics, mild alopecia, and upper respiratory tract infection – the latter resolved with adequate antibiotic therapy. With regard to women, 50% of them developed dysmenorrhoea and 32% presented with secondary transient amenorrhoea. There was one case of amenorrhoea still persisting 24 months after the last mitoxantrone infusion.

Two dropouts were noted, one due to serum sickness (mitoxantrone related) and one due to breast cancer (not mitoxantrone related).

## Discussion

Although the clinical efficacy of mitoxantrone was demonstrated in three controlled trials<sup>18,20,21</sup> leading to approval by the FDA and several European countries of mitoxantrone in MS for worsening RR, relapsing progressive MS and SPMS, it is generally accepted that treatment of MS patients with immunosuppressive drugs should be reviewed in clinical practice. Reasons for this include separating responders from nonresponders, unknown adverse events and long-term effectiveness, relatively high costs of the therapy, and others. It must be emphasized that this was a retrospective, nonrandomized, open-label observational study with a relatively small number of patients, and especially limited subgroup analysis. This study reports the experience of the Neurology Department of Nancy's University Hospital from the first three years since the publication of the French–British mitoxantrone trial,<sup>18</sup> and particularly addresses the question of predictive parameters for mitoxantrone effectiveness. The French–British trial consisted of a selected group of very active MS patients (two or more relapses or worsening of two points on the EDSS within the past 12 months before treatment, and evidence of Gd-enhancing MR lesions at baseline) and reported as major findings after six-month

Table 4 Relative benefit values of mitoxantrone effectiveness in MS patients in clinical practice

	< 3 relapses AND no gado	< 3 relapses AND ≥ 1 gado lesion	≥ 3 relapses AND no gado	≥ 3 relapses AND ≥ 1 gado lesion
Progressive MS	0.4 (0.1–1.2)	1.1 (0.1–7.5)	1.5 (0.1–19.4)	4.0 (0.2–135.0)
Remittent MS	1	2.6 (1.0–7.0)	4.2 (1.0–17.8)	10.1 (1.0–99.3)
	< 3 relapses with spatial diss AND no gado	< 3 relapses with spatial diss AND ≥ 1 gado lesion	≥ 3 relapses with spatial diss AND no gado	≥ 3 relapses with spatial diss AND ≥ 1 gado lesion
Progressive MS	0.4 (0.1–1.2)	1 (0.1–7.5)	1.9 (0.2–22.9)	5.2 (0.2–159.2)
Remittent MS	1	2.7 (1.1–7.0)	5.2 (1.4–19.3)	14.3 (1.5–134.3)
	< 3 relapses with sequelae AND no gado	< 3 relapses with sequelae AND ≥ 1 gado lesion	≥ 3 relapses with sequelae AND no gado	≥ 3 relapses with sequelae AND ≥ 1 gado lesion
Progressive MS	0.4 (0.1–1.2)	1.1 (0.1–7.5)	1.4 (0.1–19.8)	4.3 (0.2–125.2)
Remittent MS	1	2.6 (1.0–7.0)	4.3 (1.0–17.8)	11.1 (1.2–111.3)

gado = gadolinium; no gado = no gadolinium-enhancing lesion visible on MRI. Remittent MS = relapsing–remittent MS; progressive MS = progressive MS comprising secondary progressive and primary progressive MS forms.

**Table 5** Table 5: Adverse events

Variable	Number	Percentage
Nausea (grade I WHO)	42	45%
Vomiting (grade II WHO)	26	28%
Stomatitis (grade II WHO)	3	3%
Alopecia (mild; grade I WHO)	17	18%
Urinary infection (grade I WHO)	32(F), 6(M)	48%(F), 22%(M)
MITOX related		
Upper urinary tract infection (grade II WHO)	2(F)	3%(F), 0%(M)
Upper respiratory tract infection (grade I WHO)	4	4%
Dysmenorrhoea	32	48%(F)
Secondary transient amenorrhoea	22	33%(F)
Definite secondary amenorrhoea	1	1%(F)
Haematological abnormality at the initiation of the next treatment course (grade I WHO):	94	100%
Leucopenia (grade II WHO)	0	0%
Thrombopenia (grade II WHO)	0	0%

F = female; M = male; WHO = world health organisation classification.<sup>27</sup>

study duration a 86% reduction of the Gd-enhancing MR scans, a 77% decrease in relapses, and 57% of mitoxantrone treated patients (12/21 patients) improved clinically (at least one point on the EDSS at study end).

Keeping in mind that we assessed our patients 12 months after the last mitoxantrone infusion, the rates of clinical improvement are similar in both studies: 44% in the current versus 57% in the other. In line with the clinical results of the two studies is the striking reduction of Gd-enhanced MR lesions in the mitoxantrone arms in both studies (Table 3).<sup>18</sup>

The current study contributes important additional information concerning predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in MS patients. The strongest relative benefit in Mitoxantrone responders was found in patients presenting with a RRMS course, three or more relapses in separate areas within the last 24 months before treatment, and evidence of at least one Gd-enhancing MR lesion before treatment.

As usual in observational trials our study had no control group. Nevertheless, there are several reasons to believe that the reported findings of our study are essentially independent of steroid treatment. The control group of the French-British trial<sup>18</sup> received no mitoxantrone, but as in the mitoxantrone arm they received 1 g i.v. of methylprednisolone, and in addition, in case of a severe relapse 1 g i.v. of methylprednisolone for three days was given to patients in both groups. At outcome, 29% (6/21) patients in the steroid control group versus 5% (1/21) in the mitoxantrone/methylprednisolone group deteriorated by one point or more on the EDSS. In contrast, only 14% of the steroid control group as compared to 57% in the mitoxantrone/methylprednisolone arm improved clinically by at least one point on the EDSS. As our patient selection is in accordance with the protocol of the

French-British trial there are good reasons to extrapolate the findings of the latter trial to the current study.

Within the limitations of our study design we could identify the MS patients with active disease in clinical practice with the highest likelihood to benefit from mitoxantrone treatment: a RRMS course, three or more relapses in separate areas within the last 24 months before treatment, and evidence of at least one Gd-enhancing MR lesion before treatment. In our experience such a patient has a relative benefit of about 14 to improve clinically by at least one point on the EDSS 12 months after the last mitoxantrone infusion. In contrast, in patients with a progressive disease course, the relative benefit was about 5. Therefore, in a routine clinical setting, our study proposes parameters to improve the prediction of mitoxantrone response in highly active MS patients.

We cannot completely rule out – and this is beyond the scope of an observational study – that our results reflect a regression to the mean. But, as already mentioned above, our patient cohort is comparable with the one of the French-British trial where no such effect was detected,<sup>18</sup> and furthermore, concerning the relapse rates our study population displays clinical and MR features for being at high risk for relapses<sup>17,23</sup> as assessed in several controlled MS mitoxantrone trials,<sup>18,21,22</sup> which gives further indirect support that our results are not flawed by a regression to the mean.

Our study does not permit firm conclusions to be drawn concerning the use of mitoxantrone in progressive MS patients, though it should be noted that the results are in line with the findings of a recently published mitoxantrone trial with regard to SPMS patients.<sup>21</sup>

In our experience, mitoxantrone was generally well tolerated without significant clinical or laboratory toxicity. There was no case of cardiotoxicity or therapy-related leukaemia, or other serious adverse events. The frequency of mild adverse events was comparable with those reported in previous trials.<sup>18–21</sup>

## Conclusions

These findings show that mitoxantrone was an effective treatment in rapidly worsening MS patients, and describe predictive parameters for mitoxantrone effectiveness in these patients which might be relevant not only in clinical practice, but also for patient selection in controlled trials in the future. The experience from controlled mitoxantrone trials in MS patients basically suggests two clinical selection criteria (number of relapses and EDSS worsening of at least one point in the 12–24 months preceding treatment), whereas our findings of mitoxantrone use in routine clinical practice propose additional criteria which need to be replicated in further studies with larger numbers of MS patients. Here, it was found that a combination of MR-criteria, i.e., Gd-enhancing lesions, and clinical criteria, i.e., three or more relapses in separate areas, substantially increase the relative benefit for mitoxantrone effectiveness.



## Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness

M. Debouverie *et al.*

## References

- 1 Edan G, Morrissey SP, Hartung HP. Use of mitoxantrone to treat multiple sclerosis. In Cohen JA, Rudick RA eds. *Multiple sclerosis therapeutics*, second edition. London, UK: Martin Dunitz, 2003: 403–26.
- 2 Kapuscinski J, Darzynkiewicz Z. Condensation of nucleic acids by intercalating aromatic cations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; **81**: 7368–72.
- 3 Fox ME, Smith PJ. Long-term inhibition of DNA synthesis and the persistence of trapped topoisomerase II complexes in determining the toxicity of the antitumor DNA intercalators mAMSA and mitoxantrone. *Cancer Res* 1990; **50**: 5813–18.
- 4 Fidler JM, Quin De JoY S, Smith III FR, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. Non-specific adherent suppressor cell derived from mitoxantrone treated mice. *J Immunol* 1986; **136**: 2747–54.
- 5 Fidler JM, Quin De JoY S, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986; **137**: 727–32.
- 6 Gbadamosi J, Buhmann C, Tessmer W, Moench A, Haag F, Heesen C. Effects of mitoxantrone on multiple sclerosis patients' lymphocyte subpopulations and production of immunoglobulin, TNF-alpha and IL-10. *Eur Neurol* 2003; **49**: 137–41.
- 7 Gorczyca W, Gong J, Ardelit B, Traganos F, Darzynkiewicz Z. The cell cycle related differences in susceptibility of HL-60 cells to apoptosis induced by various antitumor agents. *Cancer Res* 1993; **53**: 3186–92.
- 8 Levine S, Saltz A. Regional suppression, therapy after onset and prevention of relapses in experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. *J Neuroimmunol* 1986; **13**: 175–81.
- 9 Lublin FD, Lavasa M, Viti C, Knobler RL. Suppression of acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis with mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; **45**: 122–28.
- 10 Gonsette RE, Demonty L. Immunosuppression with mitoxantrone in multiple sclerosis: a pilot study for 2 years in 22 patients. *Neurology* 1990; **40**: 261.
- 11 Kappos L, Gold R, Kunstler E, Rohrbach E, Heun R, Städt D *et al.* Mitoxantrone (MX) in the treatment of rapidly progressive multiple sclerosis: a pilot study with serial gadolinium (GD)-enhanced MRI. *Neurology* 1990; **40**: 261.
- 12 Noseworthy JH, Lee D, Penman M, Hopkins M, Vandervoort MK, Karlik SJ *et al.* A phase II evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; **41**: 146.
- 13 Noseworthy JH, Hopkins MB, Vandervoort MK, Karlik SJ, Lee DH, Penman M *et al.* An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. *Neurology* 1993; **43**: 1401–406.
- 14 Mauch E, Kornhuber HH, Krapf H, Fetzter U, Laufen H. Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; **242**: 96–102.
- 15 Mauch E, Kornhuber HH. Immunosuppressive therapy of multiple sclerosis with mitoxantrone. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993; **61**: 410–17.
- 16 Krapf H, Mauch E, Fetzter U, Laufen H, Kornhuber HH. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neuroradiology* 1995; **37**: 113–19.
- 17 McFarland HF, Stone LA, Calabresi PA, Maloni H, Bash CN, Frank JA. MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies. *Mult Scler* 1996; **2**: 198–205.
- 18 Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C *et al.* Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **62**: 112–18.
- 19 Bastianello S, Pozzilli C, D'Andrea F, Millefiorini E, Trojano M, Morino S *et al.* A controlled trial of mitoxantrone in multiple sclerosis: serial MRI evaluation at one year. *Can J Neurol Sci* 1994; **21**: 266–70.
- 20 Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M *et al.* Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; **244**: 153–59.
- 21 Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP *et al.* Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; **360**: 2018–25.
- 22 Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Gonsette R, Hartung HP and the MIMS-Study Group. Mitoxantrone in progressive MS: a placebo-controlled, randomised, observer-blind European phase III multicenter study-MRI results. *Mult Scler* 1998; **4**: 380.
- 23 Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M, Gasperini C, Bastianello S, Bozzao A *et al.* Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **62**: 285–87.
- 24 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald I, Davis FA, Ebers GC *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; **13**: 227–31.
- 25 Confavreux C, Compston DAS, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ, EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 671–76.
- 26 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; **33**: 1444–52.

### 5.3 - Publication : Article N°5

#### Relapses in separate clinical areas as predictors of disability in multiple sclerosis

M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, T. Roederer, H. Vespignani, F. Guillemin.

Cet article est actuellement soumis pour publication.

#### **Interprétation:**

Dans un premier temps, cette étude nous permet de confirmer la valeur prédictive des facteurs d'incapacité déjà connus dans la littérature. Elle nous permet de même de valider les données issues de notre cohorte en retrouvant les résultats similaires aux cohortes de référence au niveau international. La cohorte LORSEP confirme aussi ces données à partir d'une population plus importante proche de 3000 patients.

Ensuite, nous examinons les différents critères sémiologiques des poussées. Il apparaît que la notion de poussées avec localisations cliniques disséminées est largement corrélée à une incapacité ultérieure de la SEP. Ceci confirme notre impression clinique. En analyse multivariée et chez les formes rémittentes de SEP, les trois facteurs les plus corrélés au temps d'apparition d'une incapacité irréversible (EDSS=4) sont l'âge au début de la maladie, la notion de séquelle dès la poussée inaugurale, et l'existence de poussées avec localisations cliniques disséminées. Le temps médian d'apparition d'un EDSS=4 est de 10 années (95% IC = 8,4 à 11,9) quand les deux premières poussées sont en faveur de localisations différentes alors qu'il est de 17,9 ans (95% IC = 14,0 à 24,5) quand les deux premières poussées sont survenues avec une sémiologie en faveur d'une même localisation.

Nous proposons que ce critère puisse être intégré dans les principaux critères de sélection et de jugement lors des études multicentriques-notamment à visée thérapeutique-. En

effet, à ce jour, de nombreux essais thérapeutiques prennent comme critère de jugement principal le nombre de poussées sans prendre en compte le nombre de poussées antérieures à l'inclusion des patients dans l'étude. Ces défauts peuvent vraisemblablement constituer une source d'erreur potentielle dans l'interprétation de ces essais thérapeutiques.

## **Relapses in separate clinical areas as predictors of disability in multiple sclerosis**

M. Debouverie, MD,<sup>1,2</sup> S. Pittion-Vouyovitch, MD,<sup>1</sup> S. Louis, MD<sup>1</sup>, T. Roederer, MSc,<sup>3</sup> H. Vespignani, MD,<sup>1</sup> F. Guillemin, MD, PhD,<sup>2,3</sup>

From the <sup>1</sup>Department of Neurology of Nancy Hospital, <sup>2</sup>EA 4003, Nancy-Université, School of Public Health of Nancy and <sup>3</sup>Centre of Clinical Epidemiology - INSERM-DHOS CIE 6 of Nancy, France.

Address correspondence to Dr Marc Debouverie, Department of neurology, Hôpital Central, 29 Avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY cedex, France.

Tel.: 00.33.(0)3.83.85.12.75

Fax: 00.33.(0)3.83.85.27.34

e-mail:m.debouverie@chu-nancy.fr

Key words: clinical predictors; disability; disease course; multiple sclerosis; prognosis; relapses

## Abstract

We sought to identify predictive clinical factors of disability during initial course in multiple sclerosis (MS) patients, paying particular attention to relapses occurring early in separate clinical areas. A total of 2871 MS patients from the LORSEP (Lorraine Multiple Sclerosis) population-based cohort were analyzed. The relationships between baseline demographic, clinical predictors and time to assignment of EDSS scores of 3, 4, and 6 were assessed using a Cox regression model. Multivariate analysis showed that, for relapsing-remitting (RR) patients, a shorter time to assignment of an EDSS score of 4 was associated with an older age of onset of MS, incomplete recovery from the first relapse, and relapse in separate areas. When the first two attacks were in separate areas or in the same area, the median time from the onset of MS to the assignment of a score of 4 were 10.0 (95% CI= 8.4 to 11.9) and 17.9 years (95% CI= 14.0 to 24.5) respectively ( $p<0.0001$ ). Median times were not influenced by gender or the time between the first two relapses. In this longitudinal study, progression of disability in MS was defined according to demographic and clinical characteristics. Among the RR patients, relapse in separate areas was identified as a new clinical predictor.

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic disabling disease of the central nervous system (CNS) in young adults in Western countries, with an incidence of 1 in 1000.<sup>1</sup> After onset of MS, the median times to irreversible limitations in the ability to walk, to the need for a unilateral aid for walking, and to the requirement for a wheelchair are approximately 8, 20, and 30 years, respectively.<sup>2-5</sup> Life expectancy, however, is only marginally reduced by MS, and there is a high degree of variability in the outcome.<sup>6-10</sup> Therefore, identification of early clinical characteristics that can predict the long-term outcome of the disease is highly desirable.<sup>11,12</sup>

Clinical onset begins with an acute or subacute episode of neurological disturbance in 85% of patients who develop MS. This is followed by further episodes, a course referred to as relapsing-remitting (RR MS). Demographic and clinical characteristics are assessable early in the disease and are known to be associated with the time from the onset of the disease to the onset of irreversible disability.<sup>3,7,12-16</sup> The most influential clinical factor seems to be the current age, which supports the idea that MS is primarily a diffuse chronic neurodegenerative disease and that the prognosis is at least partially independent of age at clinical onset and not substantially affected by the initial course.<sup>9,17</sup> In a previous study, we showed that the number of relapses in separate areas within the 24 months before mitoxantrone treatment is the strongest predictor of clinical improvement.<sup>18</sup>

The objective of the current study was to determine the influence of clinical parameters of the disease and of the acute relapses, especially the number of relapses in separate areas, on the rate of progression of irreversible disability in patients with MS.

## Methods

### *Patient sampling and data collection*

Patients were identified through the Lorraine Multiple Sclerosis Cohort (LORSEP Cohort), which was set up in the Department of Neurology of Nancy, France in 1996. Since then, the cohort has included all patients with a diagnosis of MS examined at least once at the department. In addition, the cohort includes all patients with a diagnosis of MS examined at least once by the regional network of neurologists in Lorraine since May 2003. The data were entered in the EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) system.<sup>19</sup> Individual case reports include: identification and demographic data; medical history; key episodes in the course of MS, including date of disease onset, date of diagnosis, relapses, onset of the progressive course, irreversibility (Expanded Disability Status Scale [EDSS]) score<sup>20</sup>, and times of assignment of the successive scores of irreversible disability; biological, electrophysiological, MRI data; and treatment. Data were entered retrospectively when the date of onset was before 1996 for patients seen at the Department of Neurology of Nancy or if the date of onset was before May 2003 for patients seen by other neurologists in Lorraine. We obtained data from the primary medical files on the first neurological episode, the clinical course and disability, in addition to CSF and MRI data. Data were subsequently collected prospectively after each visit to a neurologist, and the new data were checked for consistency with previous information by a Clinical Research Assistant and by the neurologists in charge of the study (M.D. and S.P.V.). Data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL), and confidentiality and safety of the data were ensured in accordance with their recommendations. All patients gave their informed consent for their data to be stored in the database and to be used for research purposes.

### *Definition of cases and assessment of patients*

By September 2005, 2871 patients had been included in the LORSEP cohort. Prior to 2002, diagnosis of MS was established according to Poser's classification<sup>21</sup> and, since 2002, by McDonald's classification<sup>22,23</sup>. Only cases with definite or probable MS according to Poser's classification were included in the cohort. All cases were reexamined by McDonald's classification, and only those with a definite diagnosis of MS (*i.e.*, spatial and temporal dissemination of symptoms and fulfilling other criteria) were included. The clinical onset of MS and clinical variables, including gender, age at onset, and initial symptoms (isolated optic neuritis, isolated brainstem dysfunction, isolated dysfunction of long tracts, and combinations of these symptoms) were assessed for each patient. The initial course of the disease was classified as RR or progressive. A relapse of MS was defined as the occurrence, recurrence, or worsening of symptoms of neurological dysfunction lasting more than 24 h and usually ending with a partial or complete remission. Fatigue alone and transient fever-related worsening of symptoms were not considered a relapse.<sup>22</sup> Symptoms occurring within one month were considered part of the same relapse. The progressive phase was defined as the continuous worsening of symptoms and signs for at least 6 months, irrespective of whether there were concurrent relapses. Following onset, MS progresses continuously, although there may be occasional plateaux or temporary improvements in symptoms.<sup>24</sup>

Recovery from the first relapse was classified as incomplete (persistence of neurological signs, corresponding to an EDSS score of at least 2) or complete (absence of neurological signs, corresponding to an EDSS score of 0 or 1). The date of onset of the second neurological episode of MS, which may be a relapse or the onset of the progressive phase, was also systematically determined whenever appropriate. This information was also collected for subsequent neurological episodes.



The EDSS score (range 0 to 10) was recorded during each patient visit to determine the extent of neurological disability.<sup>20</sup> The score is based on the results of neurological examinations and the ability of the patient to walk. Disability was defined as irreversible when the assignment of a given score persisted for at least 6 months, thus excluding any transient worsening of disability related to relapses. Thus, patients for whom less than 6 months had passed since the onset of the disease were excluded from the analysis.

#### *Assessment of relapses in separate areas*

Data on the location of relapses were collected exclusively for patients referred to the Department of Neurology of Nancy. A total of 884 patients with an RR initial course of MS (*i.e.* with at least two attacks in the history of their disease) were studied.

#### *Statistical analysis*

End-points measured included the time from the onset of MS to assignment of EDSS scores of 3, 4, and 6; the time to assignment of secondary progressive (SP) form (for RR patients only); and the time to assignment of the above-defined EDSS scores (*i.e.*, from a score of 3 to a score of 4 and from a score of 4 to a score of 6). The times to occurrence of EDSS scores of 3, 4, and 6 were analyzed using Kaplan-Meier estimates and compared according to demographic (gender and age at onset of MS) and clinical data (initial symptoms and course at onset of MS, degree of recovery from the first relapse, time from onset of MS to the second neurological episode, and the number of relapses during the first 5 years of the disease) by the log-rank test. Multivariate analysis was performed using a Cox regression model, and relative risk of disability was calculated according to major predictive parameters. These analyses were also carried out on the characteristics of relapse (occurrence of relapses in separate areas,

recovery from the first relapse, time between the first two attacks) for 884 patients. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ . All calculations were performed using SAS for Windows, version 8.2.

## Results

### *Characteristics and initial course of the patients with MS*

Of the 2998 patients who were potentially eligible for the study, 127 were excluded due to a lack of data because their initial symptoms were unknown or the diagnosis of MS was uncertain. The baseline characteristics of the remaining 2871 patients with a diagnosis of MS are given in Table 1. In this cohort, there were 120 cases with Clinically Isolated Syndrome including temporal and spatial disseminations. During the follow-up of the 2871 patients, a total of 1635 (57%), 1296 (45%), and 750 patients (26%) reached EDSS scores of 3, 4, and 6, respectively. The median times from the onset of MS to the assignment of a score of 3, 4, and 6 was 10.2 (95% confidence interval [CI] = 9.8 to 11.0), 14.6 (95% CI = 13.9 to 15.4), and 23.3 years (95% CI = 21.7 to 24.3), respectively. For these 2871 patients, the initial course of the disease was RR in 2518 (87%), whereas it was progressive in 353 (13%) patients. The median interval from the onset of the disease to the assignment of irreversible disability was shorter in those with a progressive initial course (primary progressive [PP] MS) for scores of 4 and 6, but there was no difference between these two groups for the median time between assignment of scores of 4 and 6. The main results for progressive and RR initial courses of MS are compared in Table 2. The Cox regression model revealed that in the 353 patients with a progressive onset of disease, the clinical variables influenced neither the time from the onset of MS to the assignment of an EDSS score of 3, 4, or 6 nor the time from the assignment of a given score of to the assignment of a higher score. In addition, in the PP MS group, there was no difference between women and men in the median time for progression between EDSS scores.

### ***Baseline clinical status among patients with an RR initial course***

Among the 2518 patients with RR initial course, 833 (33%) had a secondary progressive course at the time of this study. The median interval from the onset of the disease to the assignment of each of the EDSS scores was significantly longer in females than in males and in patients with an earlier age of onset. Also, this interval was longer in those with a complete recovery from the first relapse than those with an incomplete recovery (EDSS score  $\geq 2$ ), in those with longer times from onset of MS to the second neurological episode, in those with few relapses during the first 5 years after onset of MS, and in those with monosymptomatic initial symptoms (Table 3). Times to assignment of an EDSS score of 6 were also influenced by the time from onset of MS to scores of 3 or 4, and those with a slower progression to scores of 3 or 4 also showed a slower progression to a score of 6. The median interval from the onset of the disease to the assignment of each of these scores was not significantly predicted by the initial manifestations of the disease (isolated optic neuritis, isolated dysfunction of long tracts, and isolated brainstem dysfunction; data not shown). Similar results were also found using Cox regression models (Table 4).

Table 5 shows a comparison of the times between assignment of a given EDSS score and a higher score according to the clinical and demographic characteristics. The following patient groups had shorter times for progression from an EDSS score of 3 to a score of 4: males, those with a later age of onset of MS, those with incomplete recovery (EDSS score  $\geq 2$ ) from the first relapse, those with a shorter time from the onset of MS to the second neurological episode, those with a high number of relapses during the 5 first years after onset of MS, and those with initial polysymptomatic manifestations. The data were very different for the time between assignment of scores of 4 and 6. The median times were not influenced by any of the above variables except for the age at onset of MS.

Furthermore, the time between scores of 3 and 4 and between scores of 4 and 6 was not related to the time from the onset of MS to a score of 3 or 4.

***Influence of number of relapses in separate areas.***

Data on the location of attacks were collected for 884 patients. The characteristics and times between assignments of scores were the same as for the other patients. The median interval from the onset of the disease to the assignment of each of the EDSS scores was significantly shorter in males, in patients with an earlier age of onset, in patients with a incomplete recovery from the first relapse, in patients with shorter times from onset of MS to the second neurological episode, in patients with many relapses during the first 5 years after onset of MS, and in patients with polysymptomatic initial symptoms. When the first two attacks were in separate areas (evident clinical spatial dissemination) or in the same area (no clinical spatial dissemination), the median times from the onset of MS to the assignment of a score of 4 was 10.0 (95% CI = 8.4 to 11.9) and 17.9 years (95% CI = 14.0 to 24.5), respectively ( $p < 0.0001$ ). When the first three attacks ( $n=676$ ) were in separate areas (evident spatial dissemination), or in two different affected areas or in the same area (no clinical spatial dissemination), the median times from the onset of MS to the assignment of a score of 4 were 8.8 years (95% CI = 7.8 to 10.2), 14.2 years (95% CI = 11.9 to 21.0) and 19.6 (95% CI = 14.9 to unknown), respectively ( $p < 0.0001$ ). Multivariate analysis for the time of assignment to an EDSS score of 4 confirmed that the following factors were important: age at onset of MS, recovery from the first relapse; and occurrence of relapses in separate areas (Table 6). The median times were not influenced by gender or the time between the first two relapses. A higher risk for shorter time to assignment of an EDSS score of 4 was associated with an older age at onset of MS, incomplete recovery from the first relapse, and relapse in separate areas.

## Discussion

Our study demonstrated that, among the RR patients, the three variables predicting a more rapid progression to disability were: an older age at onset of MS; incomplete recovery from the first relapse; and occurrence of relapses in separate clinical areas. Our study demonstrated that the occurrence of relapses in separate areas is a predictive factor for assignment of disability, independent of other factors such as age, confirming the findings of a previous study.<sup>18</sup> In addition, multivariate analysis showed that gender or longer periods of time between the first two attacks are not pertinent variables to predict a rapid progression to disability. The results also demonstrated that MS progression is independent of the initial clinical data once an EDSS score of 4 is reached rather than a score of 3. We showed that the variables which predict assignment of irreversible disability are the same as those predicting assignment of the SP form of MS in patients with RR onset.

In addition, we confirmed that the median interval from the onset of the disease to the assignment of irreversible disability (an EDSS score of 4 or 6) was shorter in patients with a progressive initial course (PP MS) than those with an RR initial phase<sup>3,4,7-10,13,14,25</sup> and the median time between assignment of EDSS scores of 4 and 6 did not differ between these two groups.<sup>3,9,25</sup> Numerous studies on the natural history of MS have consistently shown that the following patient groups tend to have a later onset of irreversible disability: females, younger patients; those with an initial RR course; those with complete recovery from the first neurological episode; those with a low number of relapses during the first years of the disease; and those with longer periods of time between the first two attacks.<sup>3,4,10,14-16,26,27</sup> The Lyon MS cohort study assessed the influence of the same clinical variables on the progression of irreversible disability from the time of assignment of a score of 4.<sup>3</sup> None of these variables remained predictive of the time course of disability after the point of initial assignment of irreversible disability, indicating that when a detectable threshold of irreversible disability has been reached, the

disease enters a final common pathway.<sup>3</sup> Other authors have suggested that the evolution of MS is independent of the initial clinical data once an EDSS score of 3 is reached.<sup>28</sup>

There were some limitations to the study that require discussion. First, although we did not study the impact of disease-modifying drug therapy, none of the currently available drugs have proven to reduce the long-term progression of irreversible disability in MS and the end-points measured in this study were close to the other MS cohort data published to date. In fact, our findings are similar to those reported prior to the emergence of disease-modifying drug therapy. Moreover, considering variability in the duration and type of treatment in our population, it may be very hard to include this component in our evaluation. Second, we did not study the impact of current age of MS patients, although a recent study indicated that the age at assignment of disability landmarks is not substantially influenced by the type of initial course of MS and that relapses have only a limited influence on the long-term accumulation of irreversible disability.<sup>17</sup> Nevertheless, accumulation of irreversible disability in MS is not only dependent on age because some characteristics of relapses alter the time to reach different stages of disability. In addition, we found that the time between assignment of EDSS scores of 4 and 6 was influenced by the age at onset of MS, although it appears to have only a modest role.

There are some aspects of this study that should be emphasized. First, the study was of a population-based cohort. This avoids some problems of interpreting natural history data obtained from a hospital database. Second, we used the classification of McDonald, which did not seem to alter the main results comparing to classification of Poser and appears to be effective for large populations.

Our study demonstrated that relapses in separate areas are an independent predictive factor for assignment of disability. This brings into question the different definitions of relapses applied in the main trials of the disease-modifying treatments interferon  $\beta$  and glatiramer acetate.<sup>30-34</sup> Since the results of the pivotal trial of interferon  $\beta$ -1b were reported in 1993,<sup>31</sup> the annual relapse rate has been commonly used as a primary efficacy end-point for phase III trials of RR and as a secondary outcome for studies of SP MS. These trials have shown that interferon  $\beta$  and glatiramer acetate reduce the annual relapse rate. Most of the trials enrolled patients with a history of a least two attacks in the 2 years prior to entry and with disease duration of more than 1 year. It has been reported that the on-study relapse rate correlated with the number of relapses during the 2 years before entry into the study and could be predicted by the number of pre-study relapses and the disease duration.<sup>35</sup> In addition, the number of relapses prior to study entry and the disease duration can be utilized as stratification criteria for the randomization of patients, or at least they should be adjusted for as covariates in the statistical analysis when investigating the treatment effect. However, we showed that the strongest relative predictors for relapse in RR MS patients were incomplete recovery from the first neurological episode and relapses in separate clinical areas. These predictors, therefore, could give a more accurate prognostic picture than the total number of relapses and should be studied further.

Table 1: Baseline demographic and disease-related characteristics of patients

Characteristics	Value (n=2871)
Gender, n (%)	
Male	794 (28)
Female	2077 (72)
Age at onset of MS (years)	
Mean $\pm$ SD	33 $\pm$ 10
Median	31
Range	5–72
Distribution, n (%)	
0–19	298 (10)
20–29	992 (34)
30–39	896 (31)
40–49	523 (18)
$\geq$ 50	172 (6)
Initial symptoms, n (%)	
Isolated optic neuritis	554 (19)
Isolated brain-stem dysfunction	416 (14)
Isolated dysfunction of long tracts	1085 (38)
Combination of symptoms	816 (28)
Initial course of MS, n (%)	
RR	2518 (87)
PP	353 (13)
Time from MS onset to the second neurological episode <sup>a</sup> (years)	
Mean $\pm$ SD	3 $\pm$ 5
Median	2
Range	0–40
Time from MS onset to the SP form <sup>a</sup> (only for RR initial course; years)	
Mean $\pm$ SD	18 $\pm$ 5
Median	15
Range	1–51
Duration of MS (years)	
Mean $\pm$ SD	14 $\pm$ 9
Median	11
Range	0–57

<sup>a</sup> Kaplan-Meier estimate



Table 2: Median time to the onset of irreversible disability according to initial course of MS

	RR	PP	p value
No. of patients (n=2871)	2518	353	
Time from MS onset to assignment of EDSS=4 <sup>a</sup> (years)	16.9 (9.0–26.7)	3.0 (0.8–6.3)	<0.0001
Time from MS onset to assignment of EDSS=6 <sup>a</sup> (years)	25.9 (16.1–38.6)	10.3 (6.0–15.2)	<0.0001
Time from EDSS=4 to assignment of EDSS=6 <sup>a,b</sup> (years)	3.0 (1.0–5.8)	4.0 (1.4–7.6)	0.06

<sup>a</sup>Median (25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles)

<sup>b</sup>Only among patients with EDSS  $\geq$  6.0 (n=750)

Table 3: Median time from onset of MS to the onset of irreversible disability according to demographic and clinical criteria among 2518 patients with an RR initial course of MS

Variable	No. of patients (n=2518)	Time to assignment of EDSS=3 <sup>a</sup> (years)	Time to assignment of EDSS=4 <sup>a</sup> (years)	Time to assignment of EDSS=6 <sup>a</sup> (years)	Time to beginning of SP form <sup>a</sup> (years)
Gender					
Male	644	7.3 (1.5–15.8)	11.3 (4.8–19.7)	19.2 (11.6–31.7)	15.7 (8.2–31.3)
Female	1874	11.6 (3.7–20.7)	16.3 (7.3–25.7)	24.3 (14.5–36.0)	21.1 (11.4–31.1)
p value		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Age at onset (years)					
<20	288	17.0 (9.0–27.6)	22.4 (13.0–33.0)	33.3 (23.0–47.0)	30.7 (16.2–37.8)
20–29	948	14.3 (5.6–22.8)	18.3 (9.8–26.8)	25.9 (16.2–37.5)	21.8 (12.7–31.7)
30–39	782	9.9 (3.2–17.3)	13.7 (6.3–20.8)	21.1 (13.0–30.2)	17.0 (9.7–24.3)
40–49	416	5.2 (0.9–11.9)	8.7 (3.7–16.0)	15.8 (9.7–27.3)	12.5 (6.2–23.8)
≥ 50	84	0.4 (0–2.0)	5.0 (2.0–9.1)	10.2 (7.0–12.4)	8.0 (4.7–10.3)
p value		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Recovery from the first relapse					
Complete	2119	14.8 (6.0–22.9)	20.6 (11.0–31.0)	30.5 (19.7–41.3)	26.7 (14.8–39.5)
Incomplete	399	6.5 (2.6–12.1)	9.9 (5.0–16.8)	16.9 (11.1–28.0)	8.3 (4.0–13.6)
p value		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Table 3 (continued)

Variable	No. of patients (n=2518)	Time from MS onset to assignment of EDSS=3 <sup>a</sup> (years)	Time from MS onset to assignment of EDSS=4 <sup>a</sup> (years)	Time from MS onset to assignment of EDSS=6 <sup>a</sup> (years)	Time from MS onset to assignment of SP form <sup>a</sup> (years)
Time between the two first relapses (years) <sup>b</sup>					
<2	1338	9.6 (3.3–17.7)	13.8 (6.6–23.5)	22.1 (12.7–36.0)	17.0 (8.5–28.7)
2–5	597	11.0 (5.2–18.4)	14.8 (8.8–23.7)	22.5 (14.7–35.0)	15.9 (9.5–26.0)
> 5	463	19.3 (12.6–26.0)	22.6 (15.9–31.0)	30.5 (23.2–47.0)	24.1 (15.7–36.0)
p value		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Number of relapses during the first 5 years of the disease					
n=1	619	19.2 (11.9–26.3)	22.6 (15.4–31.9)	30.5 (23.0–47.0)	24.3 (15.6–37.3)
n=2	667	11.9 (5.8–19.2)	16.3 (9.7–25.7)	22.7 (16.0–35.0)	18.0 (10.8–28.9)
n=3	430	10.3 (4.0–16.8)	13.8 (7.3–22.0)	23.5 (14.0–36.0)	15.8 (8.6–21.8)
n >3	802	7.8 (3.2–15.9)	11.6 (5.7–22.7)	17.9 (11.4–31.0)	17.0 (8.3–25.1)
p value		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Initial symptoms					
Monosymptomatic	1799	13.5 (6.0–21.6)	17.3 (10.2–27.3)	27.7 (16.5–39.4)	20.1 (11.1–31.3)
Polysymptomatic	719	9.0 (2.8–18.4)	13.8 (6.4–23.8)	23.5 (13.3–35.0)	18.0 (8.6–31.3)
p value		<0.0001	<0.0001	0.0008	0.002

<sup>a</sup>Median (25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles)

<sup>b</sup>Only among patients with at least two relapses (n=2398)

Table 4: Relative risk of disability (95% CI), among selected groups, increasing in RR patients (n=2518) according to three major predictive parameters

No. of relapses during the first 5 years	Sequelae after the first attack	Age = 20 years	Age = 50 years
1	NO	1	3.0 (2.9–3.1)
1	YES	2.9 (2.7–3.1)	8.8 (7.4–10.4)
>3	NO	3.1 (2.9–3.4)	9.5 (8.5–10.6)
>3	YES	9.0 (7.2–11.3)	27.4 (21.3–35.1)

Table 5: Median time between EDSS scores of 3 and 4 to the onset of a worse disability according to demographic and clinical criteria among 2518 patients with an RR initial course of MS

Variables	Time from EDSS=3 to assignment of EDSS=4 <sup>a,b</sup> (years)	Time from EDSS=4 to assignment of EDSS=6 <sup>a,c</sup> (years)
Gender		
Male	2.5 (0.5–7.0)	3.5 (1.2–6.4)
Female	3.2 (0.7–11.0)	3.0 (1.0–6.0)
p value	<0.001	0.43
Age at onset (years)		
< 20	4.2 (0.5–18.0)	3.5 (1.1–7.2)
20–29	4.2 (1.0–15.4)	3.0 (1.0–6.3)
30–39	2.9 (0.6–8.3)	4.0 (1.2–6.7)
40–49	2.0 (0.2–5.9)	2.6 (0.7–4.5)
≥ 50	2.0 (0.1–4.0)	3.5 (1.6–7.0)
p value	<0.0001	0.02
Recovery from the first relapse		
Complete	5.2 (1.2–3.4)	2.9 (0.8–5.7)
Incomplete	1.5 (0.0–4.1)	3.3 (1.1–5.9)
p value	<0.0001	0.45
Time between the two first relapses (years)		
< 2	3.1 (0.9–9.4)	3.0 (1.0–6.0)
2–5	4.0 (0.5–10.4)	3.5 (1.2–5.9)
> 5	4.0 (0.3–25.8)	2.2 (0.2–5.5)
p value	0.02	0.73
Number of relapses during the first 5 years of the disease		
n=1	4.8 (0.5–25.8)	2.3 (0.0–5.5)
n=2	4.0 (0.7–12.7)	3.2 (1.0–5.3)
n=3	3.2 (0.7–9.7)	3.9 (2.0–7.0)
n > 3	2.9 (0.9–8.3)	3.0 (1.1–5.9)
p value	0.008	0.19
Initial symptoms		
Monosymptomatic	4.0 (0.8–15.1)	3.1 (1.1–5.9)
Polysymptomatic	2.8 (0.7–10.0)	3.1 (0.8–6.0)
p value	0.02	0.54

<sup>a</sup>Median (25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentiles)

<sup>b</sup>Only among patients with EDSS scores  $\geq 4.0$  (n=1750)

<sup>c</sup>Only among patients with EDSS  $\geq 6.0$  (n=537)

Table 6: Relative risk of disability (95% CI), among selected groups, increasing in RR patients (n=884) according to major predictive parameters including attacks in separate areas

Location of first two attacks	Sequelae after the first attack	Age = 20 years	Age = 50 years
Same areas	NO	1	5.1 (4.1–6.2)
Same areas	YES	2.4 (1.7–3.5)	12.3 (7.1–21.3)
Separate areas	NO	3.6 (2.6–5.0)	18.2 (10.7–30.9)
Separate areas	YES	8.8 (4.4–17.3)	44.3 (18.4–106.7)

## References

1. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci.* 1993; 20:17-29
2. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1430-1438
3. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003; 126:770-782
4. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71 Suppl 2:ii16-ii19
5. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989; 112 ( Pt 1):133-146
6. Ebers GC. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am.* 1987; 70:171-176
7. Runmarker B, Andersson C, Oden A et al. Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *J Neurol.* 1994; 241:597-604
8. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology.* 2006; 66:172-177
9. Trojano M, Liguori M, Bosco ZG et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2002; 51:475-480



10. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989; 112 ( Pt 6):1419-1428
11. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1999; 122 ( Pt 4):641-647
12. Ebers GC. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol*. 2005; 252 Suppl 3:iii15-iii20
13. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005; 23:17-38, v
14. Riise T, Gronning M, Fernandez O et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand*. 1992; 85:212-218
15. Trojano M, Avolio C, Manzari C et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58:300-306
16. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*. 1991; 114 ( Pt 2):1045-1056
17. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006; 129:595-605

18. Debouverie M, Vandenberghe N, Morrissey SP et al. Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004; 10:407-412
19. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR et al. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55:671-676
20. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33:1444-1452
21. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983; 13:227-231
22. 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
23. 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
24. 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
25. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006; 129:606-616
26. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology.* 1998; 51:765-772

27. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993; 116 ( Pt 1):117-134
28. Coustans M, Leray E, Le Page E, Chaperon J, Edan G. Both relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis are a two-stage disease, suggesting two consecutive mechanisms underlying the progression of disability in multiple sclerosis. *Mult.Scler*. 10 (Suppl)[S111]. 2004.
29. Filippini G, Munari L, Incorvaia B et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361:545-552
30. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352:1498-1504
31. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology*. 2001; 57:S3-S9
32. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996; 39:285-294
33. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998; 50:701-708

34. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:911-923
35. Held U, Heigenhauser L, Shang C et al. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology.* 2005; 65:1769-1773

#### 5.4 - Publication : Article N°6

##### Physical dimension of fatigue predicts the change in disability status in multiple sclerosis

M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, H. Brissart, F. Guillemin.

Cet article est actuellement soumis pour publication.

##### **Contexte :**

Nous avons démontré que la fatigue était un symptôme pluridimensionnel. Certaines dimensions sont corrélées à l'incapacité (EDSS) notamment la dimension physique. D'autres ne sont pas corrélées à l'EDSS (dimensions cognitives et psychologiques). L'étape suivante est de savoir si la fatigue -ou certaines dimensions- est corrélée ou non à une incapacité ultérieure survenant à distance.

##### **Interprétation :**

*Cette étude confirme le caractère pluridimensionnel de la fatigue une nouvelle fois puisque seule la dimension physique de la fatigue est corrélée à l'EDSS évalué trois années après l'analyse de la fatigue. Cela nous confirme dans notre opinion qu'il semble désormais indispensable d'utiliser des échelles d'évaluation de la fatigue qui prennent en compte le caractère pluridimensionnel de la fatigue.*

La dimension physique de la fatigue évaluée à un instant donné prédit un risque ultérieur d'aggravation plus franche de l'incapacité liée à la SEP. L'interprétation de ces résultats peut amener à deux interprétations apparemment différentes.

Soit, la dimension physique de la fatigue correspond à des caractéristiques physiopathologiques qui pourraient être liées (voire identiques) à celles expliquant l'évolution naturelle de la SEP. Soit, la dimension physique de la fatigue évalue plus finement que l'EDSS la réelle incapacité du patient ; ainsi à EDSS égal, les patients qui ont une dimension physique de la fatigue plus grande correspondraient à des patients plus atteints et donc, vraisemblablement plus proches du passage à un score EDSS supérieur.

A ce stade, il ne nous est pas possible de trancher entre ces deux hypothèses. La théorie d'une origine axonale à la fatigue est actuellement débattue avec quelques arguments en cette faveur. Enfin, les deux hypothèses exposées peuvent parfaitement être homogènes, cohérentes et non contradictoires.

## **Physical dimension of fatigue predicts the change in disability status in multiple sclerosis**

M. Debouverie, MD, S. Pittion-Vouyovitch, MD, H. Brissart, MSc, and F. Guillemin, MD, PhD

From the Department of neurology, Central Hospital, 54000 Nancy, France (Drs Debouverie, Pittion-Vouyovitch and H.Brissart), EA 4003, Nancy-Université, School of Public Health, Faculté de Médecine, Avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France (Drs Debouverie and Guillemin) and Centre of Clinical Epidemiology - INSERM-DHOS CIE 6, Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Marin Hospital, 54000 Nancy, France (Drs Debouverie and Guillemin)

Correspondence: Dr. Marc Debouverie, Service de neurologie, Hôpital Central, 29 Avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy, France. Telephone: (33) 3 83 85 12 75. Fax: (33) 3 83 85 27 34 e-mail: m.debouverie@chu-nancy.fr

Title: 92 characters.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, disability, quality of life, disease course

Abstract words account: 219 words

Text words account: 1872 words

**Abstract-Objective:** To determine the value of fatigue in predicting the change in disability status in patients with MS. **Methods:** A prospective population-based cohort study of 196 patients with clinically definite MS and Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores  $\leq 6.5$ . In 2002, baseline data were collected on fatigue (Fatigue Impact Scale and modified Fatigue Impact Scale), health-related quality of life (SF-36), and disability status (EDSS score). The EDSS scores were determined again at least three years later. Univariate and multivariate analysis were performed to determine the predictive value of different dimensions of fatigue and other variables (depression and SF-36) on the change in disability status. **Results:** Of the 196 patients, 106 (54%) patients had an unchanged status or improvement and 90 (46%) showed a worsening of disability. After three years, with control for gender, age, and baseline disability status, a high baseline level of physical fatigue was associated with a worsening of disability status, whereas a low baseline level of physical fatigue was associated with the absence of worsening of the EDSS score. Other dimensions of fatigue, depression and SF-36 were not associated with a worsening of disability.

**Conclusions:** A patient's perceived fatigue may be not only a clinically and psychosocial meaningful outcome but also a predictor of objective outcomes such as changes in disability status at three years.



Fatigue is a common and disabling symptom of multiple sclerosis (MS). Patients perceive fatigue as abnormal, excessive, and different from their prior disease-free experience<sup>1-3</sup>. Fatigue is reported by 50% to 90% of patients, and it can be the most disabling symptom<sup>2,4,5</sup> as well as the first sign of the disease.<sup>6,7</sup> Previous studies on fatigue in MS have found significant correlations between greater fatigue and worse disability<sup>4,8,9</sup> or a more substantial reduction in the quality of life<sup>9-11</sup>.

The 40-item Fatigue Impact Scale (FIS)<sup>2</sup> and the shortened 21-item modified FIS (MFIS)<sup>12,13</sup> have been translated into French and validated for use in France (EMIF-SEP).<sup>9</sup> Because fatigue in MS is a multidimensional symptom,<sup>13-15</sup> this instrument also includes three subscales for accurately measuring different aspects of fatigue. The specific items were selected based on clinical experience and data collected during interviews of MS patients in which they reported the impact of fatigue on their daily lives. A study comparing different fatigue scales has suggested that the MFIS is the most relevant for assessing fatigue,<sup>13</sup> and it has been recommended by the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines.<sup>16</sup>

The predictive value of fatigue has not been previously assessed. The aim of the current study, therefore, was to determine whether the extent of fatigue could predict changes in the disability status of patients with MS in the Lorraine Multiple Sclerosis (LORSEP) Cohort.

## **Methods.**

We performed a prospective study of MS patients in the LORSEP Cohort, which includes all patients with a diagnosis of MS examined at least once by the regional network of neurologists in Lorraine, France. Only cases with definite or probable MS according to Poser's classification<sup>17</sup> are included in the LORSEP Cohort. The study included 196 patients who were selected for this study as

registered prevalent cases in the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS),<sup>18</sup> who were ambulatory and had Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores of 6.5 or less, who responded to all questions on fatigue, depression, and quality of life and who were examined a second time at least three years after the completion of the baseline questionnaire. The EDSS scores were evaluated at the time the baseline questionnaires were completed and 36 to 44 months after (mean=40.6 months). To determine the extent of neurological disability, the EDSS score (range 0–10) was recorded at each visit to a neurologist<sup>19</sup>. All patients had clinical tests including an EDSS evaluation, all carried out by the same neurologist. Confidentiality and safety of the data were ensured as required by the French National Commission for Data Protection and Liberties, which approved the project. All patients gave their informed consent for their data to be stored in the database.

To assess fatigue, we used the EMIF-SEP<sup>9</sup>, which is a self-reported questionnaire on fatigue and is the validated French version of the FIS and the MFIS questionnaires. The EMIF-SEP includes 21 items divided into 3 dimensions: cognitive, physical, and psychosocial function. Each item is given a score from 0 (absence of fatigue) to 4 (high level of fatigue). Psychometric properties of the MFIS showed high internal consistencies (Cronbach's  $\alpha = 0.93, 0.92,$  and  $0.81$  for cognitive, physical, and psychosocial dimensions respectively), and the test-retest reproducibility of the total score was satisfactory (correlation of  $0.82$  (95% CI =  $0.62$  to  $0.93$ )). The quality of life of the subjects was assessed by the SF-36<sup>20</sup>, a self-report questionnaire divided into specific dimensions of health. Scores in the SF-36 dimensions vary from 0 (worst health-related quality of life [HRQoL]) to 100 (best HRQoL). The short form of the Beck Depression Inventory was used to evaluate depression. It is composed of 13 items related to depression and each item is self-rated from 0 to 3.

## Statistical analysis

The end-point in this study was the difference between the baseline EDSS score and the EDSS score measured at the end of the follow-up period. The relationship between baseline fatigue, as measured by the three subscales of the EMIF-SEP, and the change in disability status at least three years later was examined by using Student's *t*-test to compare patients who did or did not experience a clinical deterioration in disability status. According to neurological standards, a clinically meaningful worsening in the EDSS score is defined as an increase of 1.0 starting from a baseline score of 5.5 or less or an increase of 0.5 starting from a score of 6.0 or higher<sup>21</sup>. A logistic regression analysis was performed to investigate the relationship between the baseline fatigue or other variables (depression or SF-36) and the presence or absence of a clinically meaningful deterioration in disability status after at least three years, controlling for sex, age, and baseline disability status. Then this method was used to determine the ability of subscales of fatigue to predict the change in disability status as the quantitative dependent variable, and results are expressed as odd-ratios with 95% CI. Also, the interactions between sex, age, EDSS score, and other variables were tested. For all tests, a *P* value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance, and all computations were performed using SAS for Windows, version 8.2.

## Results.

At the baseline assessment, the average age of the patients (169 female and 68 male) was  $42.5 \pm 10.9$  years (range 18 to 73 years), the average duration of disease was  $9.8 \pm 7.4$  years (range 8.3 months to 36.7 years), and the mean EDSS score was  $3.7 \pm 1.7$  (range 0 to 6.5). The patients were

classified into relapsing-remitting ( $n = 147$ ), secondary progressive ( $n = 70$ ), or primary progressive subgroups ( $n = 20$ ). The mean scores ( $\pm$  standard deviation) for the total score then the physical, cognitive, and psychological dimensions of the EMIF-SEP were 57.7 ( $\pm 22.1$ ), 68.6 ( $\pm 24.1$ ), 46.8 ( $\pm 27$ ) and 64.4 ( $\pm 26.2$ ), respectively.

Of the 196 patients, 106 (54%) patients had an unchanged status or improvement, and 90 (46%) showed clinical deterioration. The patient characteristics are presented in Table 1. We could not evidence a significant association between the change in disability status and fatigue ( $p=0.08$ ), depression ( $p=0.20$ ), or physical ( $p=0.06$ ) or mental ( $p=0.83$ ) component scores of the SF36. Of the domains of the SF-36, only the “physical function” score correlated with the change in disability status ( $p=0.02$ ). We did not find a significant difference in the EMIF-SEP scores with the change in disability status except for the physical dimension of fatigue (Table 2).

After controlling for sex, age, and baseline disability status, the physical dimension of fatigue appeared to be a significant predictor of the change in disability status after at least three years. A high level of physical fatigue at baseline was associated with a worsening of the disability status, and a low level of physical fatigue at baseline was associated with the absence of a deterioration in the EDSS score (Table 3). There were no significant interactions of sex, age, baseline EDSS score and other variables.

Increases in the baseline physical dimension of fatigue of 10 points (normalized to a scale of 100 points) gave odd-ratios of 1.34 (95% CI = 1.19 to 1.51) for a worsening disability status compared to no deterioration, after at least three years.

## **Discussion.**

In the current study, we found for the first time a significant correlation between a higher physical score of fatigue in MS and an increase in disability after three years. In a previous study of 237 patients with MS diagnosed according the criteria of Poser, we demonstrated a strong relationship between greater fatigue and more severe depression or impairment in the quality of life.<sup>9</sup> These results differed according to the different dimensions of fatigue, confirming the multidimensional quality of fatigue in MS.<sup>7</sup> Similarly, we demonstrated in the current study that only the physical dimension of fatigue correlates with an increase in disability after three years. Interestingly, we did not find any link between certain features of fatigue and disability. For example, the level of disability was independent of the cognitive dimension of the EMIF-SEP. This lack of a correlation between the cognitive dimension of fatigue and disability was also found in a previous report.<sup>4</sup> In contrast, we found a connection between an increase in physical dimension of the EMIF-SEP and an increase in EDSS score.<sup>22</sup> These results may be explained by the fact that the EDSS specifically evaluates physical deficiencies. Moreover, some of the fatigue-specific scales available for MS do not allow a multidimensional assessment of fatigue. Our findings show that different dimensions of fatigue do not have the same significance, and, therefore, we believe that a multidimensional scale is essential for the study of fatigue in MS. A previous study in an MS population reported a significant relationship between baseline self-rated health and mental health scores and the change in disability after one year, suggesting that the HRQoL (SF-36 score) can predict the subsequent development of disability in MS.<sup>23</sup> These findings were extended by assessing the patients after five years.<sup>11</sup> Our results confirm these conclusions but, again, only with respect to the “physical function” domain of the SF-36. In

contrast, one study reported that fatigue contributes significantly only to the prediction of the “role-physical function” and “general health” domains but not to other SF-36 domains.<sup>24</sup>

Despite these findings, it appears that fatigue is relevant for predicting the development of disability in MS. One possible explanation is that assessment of fatigue reveals more practical and more diverse information about a patient’s limitations in daily life than scales that measure “pure” functional status; for example, the EDSS is based mainly on the ability to walk. In general, self-rating of fatigue integrates not only the objective functional or physical aspects of the disease but also the patient’s feeling of health and well-being.<sup>6</sup> For example, the physical dimension of the MFIS assesses limitations in activities ranging from self-care to vigorous activity<sup>12</sup>. MS patients can experience a wide variety of symptoms, and fatigue scores may capture some of those missed by the EDSS.

Several studies on MS patients have shown a significant relationship between fatigue and depression<sup>6-8,25,26</sup>. In fact, we previously found such a connection in our study in which we translated, validated, and culturally adapted the MFIS for France.<sup>9</sup> In the current study, however, we controlled for depression as a possible confounding factor.

There are some limitations to our study. The study of fatigue at a single time point could affect the accuracy of the results because the degree of fatigue can fluctuate in MS. Nevertheless, the test-retest reproducibility in this cohort gave a good intraclass correlation coefficient (0.84) for the EMIF-SEP and its dimensions.

Recently, fatigue has been suggested to be partially due to the production of proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$ , and further study of cytokine profiles in the pathogenesis of MS-related fatigue has been encouraged<sup>27</sup>, although the connection remains controversial<sup>28</sup>. In some patients, fatigue may be related to excessive daytime

sleepiness<sup>29</sup>, dysregulation of wakefulness by hypothalamic neurons<sup>30</sup>, or altered function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis<sup>31,32</sup>. Clearly, further studies are needed to elucidate the pathogenesis of fatigue in MS.

Additional research is needed to validate our finding of the medium-term predictive value of fatigue in the change in disability status in different settings. Also, whether interventions directed at reducing fatigue have a favorable impact on the subsequent course of disability remains to be established.

Table 1: Patient characteristics

	Baseline <sup>a</sup>	At follow-up: 40.6 months [36-44] <sup>a</sup>
Age, years	44 ± 11	–
Gender, female/male	142/54	–
Duration of disease, years	10 ± 7	–
EDSS score	3.8 ± 1.8	4.3 ± 1.9
EMIF-SEP (0–100)		
Total score	57.9 ± 21.9	–
Cognitive dimension (0–100)	47.0 ± 28	–
Physical dimension (0–100)	68.1 ± 23.9	–
Psychological dimension (0–100)	65.0 ± 27.1	–

<sup>a</sup>Values are means ± SD or frequencies.



Table 2: Comparison of baseline fatigue between patients with and without deterioration of disability status

Fatigue dimension	Deterioration <sup>a</sup>	No deterioration <sup>a</sup>	<i>p</i> value <sup>b</sup>
Cognitive	52.5 ± 25.2	46.3 ± 27.1	0.10
Physical	73.6 ± 21.8	64.3 ± 22.5	0.01
Psychological	56.1 ± 22.7	59.2 ± 21.8	0.32

A worsening in the EDSS score is defined as an increase of 1.0 starting from a baseline score of 5.5 or less or an increase of 0.5 starting from a score of 6.0 or higher.

<sup>a</sup>Values are means ± SD.

<sup>b</sup>Based on independent sample t-test.

Table 3: Role of dimensions of fatigue in predicting a change in disability status in MS after three years

Variable	Odds-ratio (95% CI)	<i>p</i> value
EDSS at baseline	0.92 (0.82–1.04)	0.20
Gender (male)	1.13 (0.83–1.54)	0.44
Age (years)	1.01 (0.97–1.05)	0.55
Cognitive dimension of fatigue	1.0 (0.98–1.02)	0.75
Physical dimension of fatigue	1.07 (1.04–1.10)	0.0006
Psychological dimension of fatigue	0.99 (0.97–1.01)	0.06

A worsening in the EDSS score is defined as an increase of 1.0 starting from a baseline score of 5.5 or less or an increase of 0.5 starting from a score of 6.0 or higher.

## References

1. Debouverie M, Pittion S, Guillemin F, Vespignani H. [Fatigue scales used in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158(11):1139-1143.
2. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21(1):9-14.
3. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2003; 17(4):225-234.
4. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92(5):353-355.
5. Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1(3):294-298.
6. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; 6(3):181-185.
7. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8(6):523-526.
8. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6(2):131-136.
9. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006.

10. **Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH et al. Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. Arch Neurol 2004; 61(5):679-686.**
11. **Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, van der PE, Collette EH, Vleugels L et al. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. Neurology 2004; 63(11):2046-2050.**
12. **Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. Clin Infect Dis 1994; 18 Suppl 1:S79-S83.**
13. **Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. Mult Scler 2005; 11(1):76-80.**
14. **Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). Qual Life Res 2002; 11(3):263-272.**
15. **Mathiowetz V. Test-retest reliability and convergent validity of the Fatigue Impact Scale for persons with multiple sclerosis. Am J Occup Ther 2003; 57(4):389-395.**
16. **Fatigue Guidelines Development Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis.: 1998.**
17. **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13(3):227-231.**

18. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(8):671-676.
19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-1452.
20. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):1013-1023.
21. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63(10):1779-1787.
22. Colosimo C, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Fatigue in MS. *Neurology* 1995; 55(1):51-54.
23. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology* 2000; 55(1):51-54.
24. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, Kalkers NF, van der Meche FG, Passchier J et al. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(4):397-403.
25. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45(1 Spec No):33-38.
26. Provinciali L, Ceravolo MG, Bartolini M, Logullo F, Danni M. A multidimensional assessment of multiple sclerosis: relationships between disability domains. *Acta Neurol Scand* 1999; 100(3):156-162.

27. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(1):34-39.
28. Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57(4):676-681.
29. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64(7):1139-1143.
30. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000; 20(22):8620-8628.
31. Gottschalk M, Kumpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F et al. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62(2):277-280.
32. Huitinga I, Erkut ZA, van Beurden D, Swaab DF. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol* 2004; 55(1):37-45.

## 5.5 - Publication : Article N°7

### More severe disability of North Africans vs. Europeans with multiple sclerosis in France

M. Debouverie, C. Lebrun, S. Jeannin, S. Pittion-Vouyovitch, T. Roederer, H. Vespignani.

Cet article est accepté pour publication à Neurology.

#### **Contexte :**

La France est un pays de forte immigration d'origine nord-africaine. Les données de la littérature argumentent en faveur d'une faible prévalence de la SEP dans les pays africains dont l'Afrique du Nord.

Par contre, concernant l'expression phénotypique de la SEP, nous n'avons pas de données disponibles sur une équivalence ou une possible différence entre les populations d'origine nord-africaine et celles d'origine européenne. Nous avons décidé de traiter conjointement les données issues de la cohorte LORSEP avec celles provenant du CHU de Nice.

#### **Interprétation :**

L'origine nord-africaine est un facteur de risque d'évolution rapide et péjorative de la maladie. Le sex-ratio est discrètement moins important chez les patients d'origine nord-africaine où la proportion de femme est plus modérée. La proportion de forme primaire progressive est proche dans les deux populations. Par contre, l'âge de début de la maladie est plus faible dans la population nord-africaine ce qui aurait pu constituer un facteur de confusion si les temps médians d'apparition d'une incapacité significative avaient été égaux. Au contraire, cette constatation renforce le caractère inégalitaire de survenue d'une incapacité irréversible au détriment de la population nord-africaine.

Ces éléments peuvent apporter un argument supplémentaire en faveur d'une base génétique au phénotype des caractéristiques évolutives de la SEP -et non seulement au risque de survenue de la maladie.

Des études biologiques pourraient être conduites suite à ces constatations.



## Decision Letter

[\[Return to Queue\]](#)

To: Marc Debouverie <marc.debouverie@medecine.uhp-nancy.fr>  
From: neuro\_journal@urmc.rochester.edu  
Subject: NEUROLOGY MS ID# NEUROLOGY/2006/153254  
Cc:

NEUROLOGY MS ID#: NEUROLOGY/2006/153254  
MS TITLE: More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France

20 September 2006

Dear Dr. Debouverie:

We are pleased to accept your paper for publication in NEUROLOGY.

You will receive page proofs electronically in 8 - 10 weeks. They will come via e-mail if we have a valid e-mail address for the corresponding author. The electronic proof will come from NEUROLOGY Journal. The subject line will read "Your article [random number] from NEUROLOGY is available for download". If you anticipate being away from your office for more than 72 hours during this timeframe, please make arrangements for the proofs to be sent to you (or a co-author) for review. Inquiries about page proofs should be directed to Lippincott Williams & Wilkins 410-528-8507. You should be aware that, if you make more than five corrections on final proofs, you may be charged.

Regardless of industry or corporate sponsorship of the current study, corresponding authors must clarify all authors' disclosures in three ways: 1) A signed Corresponding Author Disclosure Form; 2) A detailed disclosure marked "Disclosure" on the title page of any submitted or revised manuscript. This disclosure should mention particular authors and all potential or real conflicts of interest (see below for definitions of conflict of interest). If authors have no conflict of interest, then authors should include a "Disclosure" section on the title page stating, "The authors have reported no conflicts of interest."; and 3) On the final page proofs, the corresponding author is responsible for ensuring that the 'Disclosure' statement is accurate.

Conflicts of interest include: research grant or contract support administered through an academic or research institution; personal compensation (as opposed to institutional salary support) through contracts, grants, honoraria, fees or salary; personal financial investment including ownership, equity or other financial holdings, and monies received from expert testimony or patent royalties. Although disclosure helps to mitigate the effects of these conflicts of interest, the Editors will continue to consider whether certain conflicts of interest are serious enough (e.g., equity ownership) to prohibit authorship.

Thank you for submitting your fine work to NEUROLOGY.

Sincerely,

Robert C. Griggs, MD  
Editor-in-Chief

RCG/sq

## **More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France**

M. Debouverie, MD; C. Lebrun, MD; S. Jeannin, MD; S. Pittion-Vouyovitch, MD; T. Roederer, PhD; H. Vespignani, MD

Department of Neurology, Central Hospital, 54000 Nancy, France (Drs. Debouverie, Pittion-Vouyovitch and Vespignani); Department of Neurology, 06000 Nice, France (Drs. Lebrun and Jeannin) and the Center of Clinical Epidemiology - INSERM-DHOS CIE 6, Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Marin Hospital, 54000 Nancy, France (Dr. Debouverie and Mr. Roederer).

Correspondence: Dr. Marc DEBOUVERIE, Service de Neurologie, Hôpital Central, 29 Avenue Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy, France.

Telephone: (33) 3 83 85 12 75. Fax: (33) 3 83 85 27 34

e-mail: [m.debouverie@chu-nancy.fr](mailto:m.debouverie@chu-nancy.fr)

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, natural history, ethnic role, North African, Caucasian

Abstract words account: 207

Text words account: 2303

Title: 87 characters.

**Abstract:**

**Objective:** To compare the clinical disease progression in European (E) and North African (NA) patients with MS patients in France. **Methods:** We compared the clinical features of MS in 211 NA patients and 2945 E patients in a French population-based cohort with definite MS according to McDonald's criteria. **Results:** Among the NA patients with MS 66.4% were women vs 72.9% in the E population ( $p=0.04$ ), 15.6% had primary progressive form of MS vs 11.7% of E patients ( $p=0.08$ ), and the mean ages of onset  $29.9 \pm 9.8$  years in NA patients vs  $32.9 \pm 10.6$  in E patients. ( $p<0.0001$ ). In the NA patients, there was a higher proportion of patients with incomplete recovery from the first relapse ( $p<0.0001$ ), a shorter time between the two first relapses ( $p=0.02$ ), a higher number of relapses in the five first years ( $p=0.03$ ), and a shorter time to reach the Expanded Disability Status Scale score of 4.0 ( $p=0.001$ ) or 6.0 ( $p<0.0001$ ). The only statistical difference in these factors between NA patients born in France and those born in North Africa was the mean age at onset of symptoms: earlier in NA patients born in France ( $p<0.0001$ ).

**Conclusions:** The course of multiple sclerosis is more aggressive in North African than in European patients.

## **Introduction**

Genetic predisposition, unknown environmental factors, or a combination of both may explain the variable prevalence of the MS in the world.<sup>1-7</sup> For example, MS is less frequently found in North Africans (NA) than in Europeans (E).<sup>8,9</sup> France is considered a high-risk country for MS, with a prevalence of more than 100 per 100,000 inhabitants.<sup>10</sup> In contrast, in North African countries, primarily Morocco, Algeria, and Tunisia, the prevalence is lower than 15 per 100,000.<sup>8</sup> This suggests that North African ethnicity partially protects against MS due to an inherent genetic resistance or because of fewer environmental risk factors in North Africa. In addition, the risk for developing MS may increase in NA individuals when they are born or spend their childhood in a country with a high prevalence of MS.<sup>1,11-14,15</sup> France has a high population of first- and second-generation NAs due to immigration during the 1950s. In this study, we sought to compare the clinical characteristics of NA and E patients with MS. In addition, we analyzed the clinical characteristics between NA patients born in France and those born in North Africa but living in France.

## **Methods**

Patients were identified through two population-based cohorts (Lorraine Multiple Sclerosis Cohort and Nice Cohort). Of these, 3156 patients with MS were followed up in January, 2006. This cohort included all the patients with a diagnosis of MS examined at least once in the regional networks. Since 1996, the data have been collected in the European Database for Multiple Sclerosis.<sup>16</sup> Individual case reports included the following: identification and demographic data; medical history; key episodes in the course of MS, including relapses, onset of the progressive course, EDSS evaluation, time of assignment of the successive scores of irreversible disability, and type and duration of disease-modifying therapies. All patients were asked about the ethnic background of

their parents. Their birthplace and age on migration were also included. The initial demyelinating event was categorized by the following site: optic nerve, spinal cord, brainstem or cerebellar, and cognitive and polysymptomatic signs. Data were entered retrospectively if the onset was before 1996 and prospectively since 1996. The data were obtained from the primary medical files, especially for data on the first neurological episode, the clinical course, and disability.

Confidentiality and safety of the data were ensured in accordance to the recommendations of the French National Commission for Data Protection and Liberties, which approved the project. All patients gave their informed consent for their data to be stored in the database. Only the cases with definite or probable MS according Poser's classification<sup>17</sup> were included in the cohort. Since McDonald's classification, all cases were re-examined according to this classification, and only cases with definite diagnosis were integrated (disseminations in space and in time were required: clinical presentations or additional data needed for MS diagnosis).<sup>18,19</sup> Patients presenting with Devic's disease, Lupus, Sarcoidose, Sjogren's disease, or HTLV1 disease were excluded from data analysis.

To determine the extent of neurological disability, the EDSS score (range 0 to 10) was recorded during each visit of the patient to the neurologist.<sup>20</sup> Disability was defined as irreversible when the assignment of a given score persisted for at least 6 months, thus excluding any transient worsening of disability related to relapses. The initial course of the disease was classified as relapsing-remitting (RR) or primary progressive (PP).<sup>21</sup> Recovery from the first relapse was classified as incomplete (persistence of neurological signs, corresponding to an EDSS score  $\geq 2$ ) or complete (absence of neurological signs, corresponding at EDSS scores of 0 or 1). The date of onset of the second and subsequent neurological episodes of MS, which may be a relapse or the onset of the progressive phase, was also systematically assessed whenever appropriate.

Statistical analysis was conducted using SAS for Windows, version 8.2. In the initial analysis, the NA and E groups were compared, and the secondary analysis compared NA patients born in France and those born in North Africa and immigrating to France before or after 15 years of age. Categorical and continuous variables were compared using the  $\chi^2$  test and Student's *t*-test (pooled or Satterthwaite depending on whether the variances were equal or unequal). The value of demographic data (gender and age at onset of MS), clinical data (initial symptoms and course at onset of MS, extent of recovery from the first relapse, time from onset of MS to the second neurological episode, number of relapses during the first 5 years of the disease), and duration of disease-modifying therapies were analyzed. Survival analysis was used to assess time-dependent variables. End-points were the time from the onset of MS to assignment of scores of 4 or 6 and were analyzed using Kaplan-Meier estimates. Survival curves were compared using the log-rank test. A complementary multivariate analysis was performed using Cox regression models.

## Results

**Demographic and clinical data:** We compared 211 NA patients and 2945 E patients with MS. Mean patient age was 39.9 years (SD=11.9) for the NA group and 46.6 (SD=12.3) for the E group ( $p<0.0001$ ). The mean duration of follow-up was lower in NA patients,  $10.0 \pm 7.9$  years, than in E patients,  $13.7 \pm 9.7$  years ( $p<0.0001$ ). The results are presented in Table 1. At the onset of the disease, 33 patients had PP MS (15.6%) and 178 had RR MS (84.4%) in the NA group. The main similarities between NA and E patients with MS were in the female-to-male (F/M) ratio of different initial course of MS ( $p=0.22$  for RR and  $0.09$  for PP MS). The overall distribution of the neurological symptoms occurring at the first episode was similar between the two groups including polysymptomatic signs ( $p=0.23$ ). The clinical profiles revealed several important differences. The F/M ratio was 2:1 for NA and 2.7 for E patients ( $p=0.04$ ). The mean

age at the first MS symptoms in the NA group was 3 years lower than in the E group for both RR MS (28.4 vs. 31.6 years;  $p < 0.0001$ ) and PP MS (38.2 vs. 42.9 years;  $p = 0.02$ ). The proportion showing incomplete recovery from the first relapse was greater in NA than E patients. Furthermore, there was a shorter mean time between the two first relapses and greater mean number of relapses during the first 5 years of the disease, indicating a more active disease in NA patients. The median time to walking with a cane (EDSS=6) was 10 years less in NA than E patients and 5 years less for assignment of EDSS=4. Table 2, which shows the median time to EDSS scores of 4 and 6 according to the disease course at the MS onset, reveals that there was no significant difference for PP MS patients between the NA and E groups. Cox proportional hazard models for the time to walking with a cane (EDSS=6) revealed that, even when adjusting for major covariates (sex, age, and initial disease course of MS), NA patients have a higher probability than E patients to have a more rapid need for assistance walking (Table 3).

**Treatment data:** NA and E were equally likely to receive disease-modifying therapies for MS (68% vs. 71%;  $p = 0.43$ ). Also, the median time from MS onset to the initiation of treatment (3.8 vs 4.0 years;  $p = 0.35$ ) and the duration of treatment (34.7 months vs 37.4;  $p = 0.79$ ) were similar. The mean duration of treatment was not significantly different (43.8 (SD=38.7) months vs 52.5 (SD=45.1);  $p = 0.13$ ).

**Characteristics of the NA group:** The birth location was available for 181 (86%) NA patients: 61 (34%) were born in France, 51 (28%) in Algeria, 45 (25%) in Morocco, and 20 (11%) in Tunisia. Four patients (2%) were born in Libya or in Mauritania. Also, the parental origins could be obtained for 50 (80%) patients with MS who were born in France: 31 patients had Algerian parents, 15 had Moroccan parents, and 4 had Tunisian parents. For patients with MS born in

North Africa, 60 (50%) had immigrated to France before the age of 15 years. The demographic and clinical profiles according to place of birth and age at immigration were similar, and there was no difference in the proportions of patients with a RR or PP course, the F/M ratio, the proportion showing an incomplete recovery from the first relapse, the mean time between the two first relapses, the mean number of relapses during the first 5 years of the disease, or the median time to EDSS scores of 4 and 6. On the other hand, the mean age at MS onset was substantially different between patients born in France ( $24.7 \pm 6.7$  years) and those born in North Africa, whether or not they had migrated before the age of 15 years ( $30.7 \pm 10.9$  years), or after ( $34.6 \pm 9.0$  years) ( $p < 0.001$ ). Also, it appeared that the mean age at MS onset in NA patients who had migrated after the age of 15 years was 10 years higher than in NA patients born in France, although the disease progression was not significantly different.

## **Discussion**

The age at onset of the disease was a strong predictive factor for ambulatory disability. An older age at onset is well known to be a prognostic factor for disability in MS and to be associated with a more rapid disease progression.<sup>22-24</sup> In this study, we found that MS progressed more rapidly in NA patients despite earlier onset and that a higher proportion of NA patients showed incomplete recovery from the first relapse, a shorter time between the two first relapses, a higher number of relapses in the first five years, and a shorter time to reach EDSS scores of 4.0 and 6.0. In addition, the demographic, clinical, and predictive factors for disease progression were similar for NA patients according to their place of birth or age at immigration, although the mean age at MS onset was much earlier in NA patients born in France than those born in North Africa.



The mean time from the onset of disease to walking with a cane (23 years) and the mean age at onset (32.9 years) in E patients was similar to previous reports.<sup>23,25,26</sup>

There are some limitations to our study that should be pointed out. First, the fact that our study was conducted from a population-based cohort eliminates any potential selection bias as all patients diagnosed with MS were included in the cohort whatever their ethnic origin.

Furthermore, unlike other studies, we take MS onset as being the date of first MS symptoms rather than the date of diagnosis. This is to minimize bias from the possible later diagnosis of patients living in countries where it is difficult to access specialized centers or where physicians lack specific MS knowledge. Second, we did not control for environmental factors such as diet,<sup>27</sup> use of vitamin D,<sup>28</sup> exposure to tobacco,<sup>29,30</sup> use of oral contraceptives<sup>31</sup> or for other potential confounders such as socioeconomic status;<sup>32</sup> however, the difference in the progression of disability was so large between NA and E patients that it is unlikely that these factors affected the results. Third, NA and E patients were equally likely to receive disease-modifying therapies, but it is possible that the care provided by neurologists, other physicians, nurses, or physiotherapists may have influenced the severity of the disease severity. These differences are difficult to quantify and were not assessed in this study, but this risk of bias was greatly reduced by the large number of healthcare workers in the regional network. Fourth, the results from comparing subgroups of NA patients according to place of birth or age at immigration must be considered with care because the number of patients in each subgroup was low, and a larger number of patients should be studied to obtain more significant results. Fifth, we cannot rule out that among NA patients only more severely affected patients would go to see a neurologist and be diagnosed. This could happen for cultural reasons.

To our knowledge, only a few studies have compared the clinical course between NA and E patients.<sup>8,9</sup> Our results were consistent with a previous report that the age at onset of MS is lower in NA (29.4 years) than in E patients<sup>9</sup>, whereas another study did not find any difference between NA and E patients.<sup>8</sup> In addition, the current study is the first to compare the progression of disability between NA and E patients.

We found that the clinical phenotype for NA and E patients is similar to other populations such as African-American, West Indian, and Asian: all show opticospinal MS, transverse myelitis, or severe optic neuritis.<sup>1-3</sup> African-American patients with MS show a more aggressive course of disease than E patients, and they seem to be at higher risk for progression of disability.<sup>2,33-35</sup> The MS cases in the African-American population were characterized by rapidly progressing course of MS, and the mean age at onset of MS was higher than in the E population.<sup>2</sup> In contrast, other reports showed a significantly lower mean age of onset in African-American compared to European-American patients<sup>33,35</sup> and a probable lower response to disease-modifying therapies on outcome measures.<sup>36</sup> In our study, we found that the course of MS in NA patients is clearly more aggressive, but comparison between North African and African-American patients is difficult because their genetic characteristics are different.

Our findings in NA born in France and NA born in North Africa will have to be confirmed. The earlier onset when born in France could suggest the influence of environmental factors that exist in France and not or less in their country of origin. But that must be considered with care because potentials confounders as socioeconomic status are very different between France and North Africa.

Our findings support others' observations that the clinical differences observed between the NA and E patients are due at least in part to genetic differences. Notably, the more rapidly progressing disability of MS in NA patients are likely biologically based. NA patients seem to have a more aggressive disease course and worse disability.

Table 1: Comparison of demographic and clinical data for NA and E patients with MS.

Demographic/clinical information	NA n=211	E n=2945	<i>p</i> value
Proportion female, %	66.4	72.9	0.04
Mean ± SD age at onset, y	29.9 ± 9.8	32.9 ± 10.6	<0.0001
Proportion RR at onset of MS, %	84.4	88.4	0.08
Proportion PP, %	15.6	11.7	0.08
Proportion of incomplete recovery from the first relapse, %	39.7	21.7	<0.0001
Mean ± SD time between the two first relapses, y	2.6 ± 3.7	3.4 ± 4.6	0.02
Mean ± SD number of relapses during the first 5 years of the disease	3.0 ± 1.7	2.7 ± 2.1	0.03
Median time to EDSS 4, y (25 <sup>th</sup> and 75 <sup>th</sup> quartile estimate of median)	9.7 (4.7–21.0)	15.0 (6.2–25.0)	0.001
Median time to EDSS 6, y (25 <sup>th</sup> and 75 <sup>th</sup> quartile estimate of median)	13.0 (8.5–25.7)	23.9 (13.3–36.7)	<0.0001

Table 2: Median time from the MS onset to EDSS 4 and 6.

Disease course at onset of MS		NA <sup>a</sup> n=211	E <sup>a</sup> n=2945	<i>p</i> value
RR	EDSS=4	13.0 (6.7–23.9)	17.0 (9.1–26.7)	0.007
	Patients failed:	47	1001	
	EDSS=6	17.0 (9.8–25.7)	27.3 (16.3–39.7)	<0.0001
	Patients failed:	28	534	
PP	EDSS=4	4.3 (2.0–6.3)	3.0 (0.8–6.5)	0.74
	Patients failed:	23	311	
	EDSS=6	9.0 (5.0–10.7)	10.0 (5.3–15.4)	0.10
	Patients failed:	16	209	

<sup>a</sup>Values indicate the median time to EDSS 4 and 6. Numbers in brackets indicate the quartile estimates of median time.

Table 3: Cox proportional hazard models for time to walking with a cane (EDSS=6).

Variable	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>p</i> Value
NA ethnicity	2.24	1.92–2.62	<0.0001
Male gender	1.25	1.15–1.35	0.004
Older age at onset by decade	1.49	1.44–1.55	<0.0001
PP course at onset	3.40	2.85–4.07	<0.0001

## Reference List

1. Cabre P, Signate A, Olindo S, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005; 128(Pt 12):2899-2910.
2. Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(11):2039-2045.
3. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2(2):117-127.
4. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 1980; 30(7 Pt 2):61-79.
5. Page WF, Mack TM, Kurtzke JF, Murphy FM, Norman JE, Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 6. Population ancestry and surname ethnicity as risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1995; 14(6):286-296.
6. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20(1):17-29.
7. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. HLA-DPB1\*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain* 1999; 122 ( Pt 9):1689-1696.
8. Delasnerie-Laupretre N, Alperovitch A. Migration and age at onset of multiple sclerosis: some pitfalls of migrant studies. *Acta Neurol Scand* 1992; 85(6):408-411.
9. Kurtzke JF, Delasnerie-Laupretre N, Wallin MT. Multiple sclerosis in North African migrants to France. *Acta Neurol Scand* 1998; 98(5):302-309.
10. Yaouanq J. Incidence of multiple sclerosis in Western France, 2000-2001. *Mult Scler* 2006; 11 (suppl.1)(P411) (Abstract)
11. Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(5):565-568.
12. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995; 47(4-5):425-448.
13. Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000; 123 ( Pt 5):968-974.
14. Kurtzke JF, Bui QH. Multiple sclerosis in a migrant population: 2. Half-orientals immigrating in childhood. *Ann Neurol* 1980; 8(3):256-260.

15. Delasnerie-Laupretre N, Alperovitch A. Childhood infections in multiple sclerosis: a study of North African-born patients who migrated to France. The French Collaborative Group on Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology* 1990; 9(3):118-123.
16. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(8):671-676.
17. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13(3):227-231.
18. 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(1):121-127.
19. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58(6):840-846.
20. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-1452.
21. 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(4):907-911.
22. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126(Pt 4):770-782.
23. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 Suppl 2:ii16-ii19.
24. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112 ( Pt 6):1419-1428.
25. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(20):1430-1438.
26. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112 ( Pt 1):133-146.
27. Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000; 152(11):1056-1064.



28. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(1):60-65.
29. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154(1):69-74.
30. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128(Pt 6):1461-1465.
31. Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H, Hernan MA. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62(9):1362-1365.
32. Shabas D, Heffner M. Multiple sclerosis management for low-income minorities. *Mult Scler* 2005; 11(6):635-640.
33. Kaufman MD, Johnson SK, Moyer D, Bivens J, Norton HJ. Multiple sclerosis: severity and progression rate in African Americans compared with whites. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82(8):582-590.
34. Morariu MA, Linden M. Multiple sclerosis in American blacks. *Acta Neurol Scand* 1980; 62(3):180-187.
35. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownschidle CM, et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler* 2003; 9(3):293-298.
36. Cree BA, Al Sabbagh A, Bennett R, Goodin D. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. *Arch Neurol* 2005; 62(11):1681-1683.

## 6 - Synthèse et perspectives.

### 6.1 - Synthèse

Ce travail de recherche permet de déterminer, en Lorraine et pour la première fois, des caractéristiques d'épidémiologie descriptive de la SEP. Ainsi, il apparaît que la prévalence de la SEP au 31 Décembre 2004 est de 117/100 000 (95% IC: 116 to 118) et l'incidence moyenne, ajustée sur l'âge et le sexe, est de 5.4/100 000 (95% IC: 4.3-6.5) au cours de la période 1990-2004. Durant cette période, le taux d'incidence augmente chez les femmes alors qu'elle n'est pas augmentée chez les hommes et les caractéristiques cliniques suivantes : âge moyen de début de la SEP, EDSS moyen après 5 ans d'évolution, nombre de poussées au cours des 5 premières années, pourcentage de patients présentant une première poussée avec séquelles ou polysymptomatique, ne sont pas modifiées au cours de cette période. Ces éléments ne sont pas en faveur d'un biais de recrutement et tendent à argumenter vers une augmentation réelle de l'incidence au moins chez les femmes.

Concernant la fatigue, nous avons mené un travail d'adaptation de l'échelle canadienne de référence internationale (FIS et sa version modifiée MFIS) en respectant l'équivalence conceptuelle et en aboutissant à une version française appelée EMIF-SEP. Dans cette échelle, nous suggérons l'existence de quatre dimensions qui sont identifiables : physique, cognitive, psychologique et relations sociales. Il apparaît que la reproductibilité de l'EMIF-SEP est satisfaisante. Les dimensions physiques et relations sociales sont corrélées à l'EDSS, ce qui n'est pas le cas pour les autres dimensions. Ainsi, la signification étiopathogénique de ces différentes dimensions semble différente ce qui justifie la nécessité d'utiliser des échelles pluridimensionnelles lors des études cliniques sur la fatigue au cours de la SEP.

Concernant les facteurs prédictifs d'incapacité de la SEP, nous avons confirmé des facteurs bien décrits dans la littérature. Par ailleurs, nous avons étudié trois facteurs non

décrits jusqu'à présent. Ces facteurs sont les poussées avec localisations cliniques disséminées qui apparaissent constituer un facteur de risque de survenue d'une incapacité précoce très significatif, la dimension physique de la fatigue qui est prédictive de l'aggravation de l'incapacité à 3 ans (alors que les autres dimensions ne le sont pas), et l'origine nord-africaine des patients apparaît être un facteur de risque d'évolution plus sévère que chez les patients d'origine européenne ce qui apporte un argument supplémentaire en faveur d'une origine génétique à l'expression phénotypique de la SEP.

A partir de ces résultats obtenus, nous pouvons proposer quelques perspectives.

## **6-2 - Perspectives de recherche :**

Ce travail permet de répondre à quelques questions mais en pose également plusieurs. Certaines questions sont issues directement de ce travail et d'autres peuvent également être abordées en profitant de l'outil de recherche ainsi constitué.

### *6.2.1 - La surveillance épidémiologique*

Les résultats présentés au cours de cette recherche mettant en évidence une augmentation de l'incidence essentiellement chez les femmes doivent être confirmés sur une période de temps plus importante. Il faut d'abord travailler sur les causes liées aux pratiques médicales en rapport avec le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. Néanmoins, si ces hypothèses n'apparaissent pas être pertinentes ou ne permettent d'expliquer cette tendance séculaire à l'augmentation de l'incidence, il faudrait travailler sur des hypothèses physiopathologiques précises.

Il nous apparaît important de savoir si l'incidence chez les hommes resterait stable malgré une période de suivi plus grande ou si, au contraire, celle-ci pourrait augmenter. Les

implications étiopathogéniques seraient en effet profondément différentes dans ce cas de figure. Faut-il rechercher une cause à l'augmentation de l'incidence uniquement chez la femme ou chez les deux sexes ? Les hypothèses seraient d'emblée profondément différentes dans ces deux cas.

Poursuivre le recensement des patients apparaît de toute façon un objectif essentiel. Ainsi, nous pouvons envisager un élargissement des sources d'informations. L'analyse des données dont nous disposons à ce jour nous fait émettre essentiellement deux critiques concernant la structure même de cette cohorte : un déficit de recensement des patients qui ne sont pas suivis par le milieu neurologique depuis plusieurs années notamment chez les patients présentant un EDSS très élevé et un probable échappement des patients vivant dans les zones limitrophes de la région et pris en charge par des structures extérieures à la Lorraine (Strasbourg pour l'Est de la Moselle, Colmar ou Mulhouse pour la région de Saint-Dié des Vosges, Reims pour la région de Verdun).

Et, malgré ces critiques, le taux de prévalence apparaît élevé, largement supérieur à celui attendu. Ainsi, soit les études antérieures étaient effectuées avec des méthodes très médiocres avec des résultats largement faux et sous-estimés, soit une augmentation de prévalence de la maladie doit être évoquée. Il pourrait s'agir d'une conjonction additive de ces deux facteurs.

Dans un premier temps, il est décidé d'élargir les sources d'information par une sollicitation de l'ensemble des centres et service de Médecine Physique et de Réadaptation ainsi que les établissements à visée médico-sociale (MAS, ALAGH...). La première étude sera de savoir si réellement une extension des sources d'information de ce type augmentera de façon significative ou marginale le nombre de patients. L'intérêt essentiel serait d'affiner les données d'épidémiologie descriptive.

Des travaux de vérification de la qualité des informations devraient être envisagés notamment par l'utilisation d'études par méthode capture-recapture. Nous avons vu précédemment que certaines zones limitrophes peuvent présenter une faiblesse relative au niveau de la prévalence. Grâce au Dr Jacques Reis (neurologue libéral), des contacts avancés ont été pris au niveau de la CPAM de Sarreguemines qui correspond à une zone de faible prévalence. La possibilité d'une étude utilisant la méthode capture-recapture croisant les bases de données de la CPAM et du LORSEP est envisagée. Des démarches réglementaires sont en cours. Si elle aboutissait les résultats de cette étude pourraient nous donner des informations pertinentes sur le « trou » réel ou théorique de prévalence de la SEP dans cette zone géographique limitrophe. Elle pourrait également, dans un second temps, être étendue à des d'autres zones voire à l'ensemble de la région.

#### *6.2.2 - Travaux complémentaires sur l'EMIF-SEP*

Nous avons montré que la fatigue telle qu'elle est ressentie par les patients est un symptôme subjectif mais multidimensionnel. C'est l'avantage fondamental de la FIS (ou MFIS) d'étudier cet aspect par rapport à d'autres échelles. Néanmoins, il nous appartient de proposer une échelle facilement abordable en validant une échelle simplifiée tout en gardant son caractère multidimensionnel. Peut-on garder sa pertinence à l'EMIF-SEP tout en proposant une version plus courte ?

#### *6.2.3 - L'histoire naturelle de la SEP selon le type de structure de prise en charge (CHU/non CHU)*

Les travaux actuellement publiés concernant l'histoire naturelle de la SEP rapportent des données issues de série à recrutement le plus souvent d'origine hospitalière. Même lorsque ce recrutement est vaste, concerne un nombre très important de patients et que la consultation hospitalière semble très ouverte au fonctionnement de ville, il n'est pas

possible d'exclure un biais de recrutement qui apparaît même vraisemblable. Même si le médecin spécialiste hospitalier a l'impression de recruter un éventail très large de patients « représentatif » d'une population, celle-ci présente en fait vraisemblablement des biais de recrutement d'origine socio-économique ou liés à la sévérité de la maladie. Un médecin ne lui adressera un patient que s'il est « inquiet » (le médecin et/ou le patient). Et cette inquiétude a fort probablement une raison sans qu'il soit possible d'en préjuger sa nature.

La cohorte LORSEP, de part sa structure, permet de comparer l'histoire naturelle d'une population de patients vue dans une consultation spécialisée et une population suivie exclusivement en ville (exercice de proximité qu'il soit libéral ou hospitalier). Cette étude est actuellement en cours.

#### *6.2.4 - Le rôle du traitement de fond sur l'évolution de la SEP*

Cette question est redondante depuis plusieurs années et notamment depuis l'émergence des traitements immunomodulateurs actuels (interférons  $\beta$  et acétate de glatiramer) appelés par les anglophones « Disease Modifying Treatment (DMT) ». La validation de ces traitements est effectuée à l'aide d'essais multicentriques limités le plus souvent à deux années. Une efficacité sur durée aussi courte ne permet pas de juger avec certitude d'une efficacité sur une durée beaucoup plus longue. Ces traitements permettent-ils, au long cours, de modifier en profondeur l'histoire naturelle de la SEP ?

Les questions méthodologiques pour aborder cette question sont majeures et sont telles que, à ce jour, aucune publication n'a réellement été publiée y tentant une réponse. Les facteurs de confusion (dont les biais d'indication) sont importants. Faut-il comparer par rapport à une cohorte « historique » de patients non traités par un DMT, en sachant qu'alors les patients étaient traités par des immunosuppresseurs (azathioprine le plus souvent) ? Les biais de recrutement peuvent être alors fondamentaux. Quelle est la durée

nécessaire de traitement par un DMT pour modifier durablement l'évolution d'une SEP, en sachant que la réponse d'un patient à un DMT est probablement très variable à l'autre ?

Là encore, la cohorte du LORSEP évite des biais de recrutement mais les ajustements nécessaires sont multiples et font poser une question de puissance d'étude. Cette étude est actuellement en cours.

### 6-3 - Valorisation de la recherche :

#### *6.3.1- Utiliser l'échelle de fatigue EMIF-SEP.*

La version française telle qu'elle a été validée et présentée dans ce travail a déjà été largement utilisée dans plusieurs travaux et essais thérapeutiques (Modafinil : travail publié : Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetski C, Clanet M. Modafinil for fatigue in MS : a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005 12; 64 : 1139-43; 3-4 diaminopyridine, mémantine : travaux en cours). Sa mise à disposition pour d'autres sera facilitée via le Centre d'Epidémiologie Clinique.

#### *6.3.2 - Diffuser la notion de poussées avec localisations cliniques disséminées .*

La prise en compte de poussées avec localisations cliniques disséminées sont une variable pronostique qui semble pertinente. Cette notion pourrait être étudiée comme critère d'ajustement voire de stratification lors des essais thérapeutiques. Held et coll ont montré en 2005 que le taux de poussée pendant la durée d'un essai thérapeutique pouvait être prédit par le nombre de poussées survenues au cours des deux années avant le début de l'essai et la durée de la maladie. Ils ont proposé ces critères comme critères de stratification à l'inclusion dans les essais thérapeutiques. Les poussées avec localisations

cliniques disséminées peuvent de même être un critère plus pertinent que le nombre de poussées en lui-même.

#### **6-4 - Etudes envisageables en Santé Publique :**

##### *6.4.1 - étudier les pratiques de soins*

Cette question est passionnante puisqu'elle amène à travailler en profondeur sur le comportement médical lié aux modifications des critères de diagnostic de la SEP apparues en 2001, lié à l'émergence de traitements de fond validés par lors des essais thérapeutiques, lié à la diffusion d'une nouvelle technique d'imagerie (IRM), lié à la pression des firmes pharmaceutiques, lié à la création d'un Réseau de santé, lié à des questions générationnelles...Ces questions doivent être abordées même si leur analyse est ardue d'emblée plurifactorielle.

##### *6.4.2 - Bénéfice sur la qualité des soins*

En reprenant l'objectif initial de la constitution du LORSEP, et de façon indépendante aux recherches effectuées ou en cours, nous devons démontrer que cette structure expérimentale financée conjointement par décision paritaire par l'URCAM et l'ARH dans le cadre de la Dotation Régionale de Développement des Réseaux apporte réellement un plus dans la prise en charge des patients. La cohorte LORSEP peut permettre d'étudier et d'analyser des critères de soins et constituer ainsi un outil dont les patients et les professionnels peuvent tirer bénéfice. Il s'agit alors d'un bénéfice secondaire à la constitution de la cohorte LORSEP.



#### *6.4.3 - Evaluation socio-économique de la maladie*

Les pratiques de soins concernent aussi les aspects socio-économiques. L'utilisation de la cohorte LORSEP -définie sur une zone géographique déterminée et non pas uniquement à partir de patients vus dans telle ou telle consultation ou structure hospitalière- peut permettre l'évaluation du coût réel de la maladie lié aux soins directs et indirects. Le manque à gagner pour la société d'une pathologie de ce type touchant une population d'adultes jeunes au début de sa vie professionnelle doit aussi être évalué. Ces questions financières doivent également être étudiées prospectivement pour juger de leur évolution dans le temps. La cohorte LORSEP peut permettre d'aborder l'ensemble des questions économiques et financières en évaluant le poids financier et la répartition des différentes structures impliquées

## ANNEXES :

N°1 : Le règlement intérieur de fonctionnement : suivi de la cohorte du Lorsep intégrée dans EDMUS.

N°2 : Les critères diagnostiques (Mc Donald et Poser)

N°3 : Epidémiologie descriptive de la SEP : principales données mondiales.

N°4 : Dossier-type des données intégrées dans la cohorte du LORSEP (à partir d'EDMUS).

## Annexe N° 1 :

Cohorte du LORSEP : Règlement Intérieur.

1°/ Chaque neurologue adhère volontairement au réseau et co-signe la charte du réseau en s'engageant à respecter les statuts et son règlement intérieur. Chaque neurologue adhérent renseigne obligatoirement la cohorte du LORSEP (saisie à partir du logiciel EDMUS)

2°/ Chaque neurologue participant au LORSEP s'engage à partager au minimum les données des patients SEP suivis par eux-mêmes, incluant :

- Les caractéristiques démographiques des patients,
- Les données du diagnostic,
- Les thérapeutiques de fond utilisées,
- Le suivi clinique et radiologique des patients,
- Et toutes autres données pertinentes selon l'évolution des connaissances.

3°/ Les données transmises au Centre d'Epidémiologie Clinique (CEC) devront respecter les principes de confidentialité tels que définis par le dossier transmis à la CNIL. Un consentement écrit des patients après information adéquate est obtenu (formulaire de recueil du consentement).

4°/ Chaque neurologue a la propriété et la responsabilité des données transmises au CEC en validant le travail de recueil des données du coordinateur médical. Une fiche synthétique est transmise en retour au neurologue dont lui seul a la propriété. Chaque neurologue peut de plus disposer à tout moment d'une extraction de l'ensemble des données dont il est

propriétaire. Il pourra demander une exploitation statistique des données dont il est propriétaire.

5°/ Lorsqu'un patient, au cours de sa maladie, est vu par plusieurs neurologues, la propriété des données est partagée par ses neurologues (et par eux seuls). Ceci n'est valable de façon prospective qu'à partir de la date d'entrée initiale du patient dans le réseau. Ainsi les données d'un patient qui a été vu antérieurement par un neurologue mais suivi au moment de son entrée dans le réseau par un autre ne seront données qu'au neurologue responsable du suivi présent. Ultérieurement, lorsqu'un patient sera vu ponctuellement ou pour un suivi plus long par un autre neurologue, les deux (ou plusieurs) seront alors propriétaires des données de ce patient et recevront les fiches synthétiques du patient.

6°/ Un neurologue peut demander spécifiquement à ne plus recevoir les données concernant un patient particulier et à être supprimé de la liste de ses neurologues en en faisant la demande auprès du coordinateur médical. Néanmoins, en cas de désistement de la totalité des neurologues, le coordinateur médical devra laisser apparaître le nom du neurologue responsable de la dernière consultation.

7°/ Ainsi, un neurologue peut s'apercevoir qu'un patient qu'il suit prend un avis auprès d'un confrère (du LORSEP) sans en avoir été prévenu par le patient, son médecin traitant ou son confrère neurologue. Ceci peut entraîner quelques frictions mais doit responsabiliser davantage avant tout le patient qui est informé de la circulation de l'information.

8°/ Lorsqu'une exploitation de la base de données est programmée (données anonymisées) à visée scientifique, d'évaluation du LORSEP ou autre, le Conseil d'Administration doit avoir donné préalablement son accord. Tout médecin qui désire utiliser la base doit ainsi faire une demande écrite auprès du Président ou du Secrétaire du LORSEP. Cette demande sera étudiée en CA qui donnera ou non son accord à cette étude.

9°/ En cas de demande particulière ou difficile, le CA peut demander une discussion et un vote en Assemblée Générale, voire provoquer une AG extraordinaire s'il le juge nécessaire.

10°/ Lorsque la base de données est utilisée au cours d'une étude notamment scientifique dans le cadre d'une étude ancillaire, et que cette étude nécessite d'avoir accès aux données administratives nominatives des patients, chaque neurologue propriétaire des données du patient doit donner son accord au moins verbal à cette exploitation. Lorsqu'il s'agit de propriétés partagées, il faut l'unanimité des neurologues concernés pour que les données nominatives du patient puissent être utilisées.

11°/ Lorsqu'une demande de participation à une étude notamment scientifique émanant de l'Observatoire National de la SEP ou du Centre Lyonnais de Coordination EDMUS est adressée au LORSEP, le CA est saisi et doit donner son accord avant toute participation de la base de données du LORSEP.

12°/ Chaque neurologue senior participant à l'activité d'un service hospitalier du secteur public est nominalement propriétaire des données de la base d'un patient vu en secteur public.

13°/ En cas de départ ou de changement d'affectation d'un neurologue, plusieurs cas de figure se présentent :

- Lorsqu'un neurologue senior exerçant en secteur public va exercer en secteur libéral (ou dans un autre établissement public participant au LORSEP), il demeure alors propriétaire des données du patient sauf si le patient est sans ambiguïté possible pris en charge ultérieurement par un autre neurologue exerçant dans le même secteur public du même service hospitalier, le premier neurologue est alors supprimé des propriétaires des données du patient;

- Lorsqu'un neurologue exerçant en secteur libéral va exercer en secteur public, il demeure propriétaire des données du patient ;
- Lorsqu'un neurologue qui déménage dans une autre région ne participant pas au LORSEP, prend sa retraite ou décède, les données deviennent alors la propriété du neurologue de son choix ou, par défaut, du LORSEP et affectées nominalement à son Président qui est supprimé dès que le patient est vu au moins une fois par un autre neurologue qui devient alors propriétaire des données du patient.

14°/ En cas de sortie volontaire d'un neurologue du LORSEP, les données collectées avant la sortie peuvent être traitées avec les autres données collectées dans le cadre de la base selon les décisions du CA.

15°/ Chaque neurologue participant au LORSEP s'engage à prendre part et respecter une procédure de démarche-qualité mis en place sur l'initiative du CA le cas échéant.

Annexe N°2 : Les critères diagnostiques :

Critères de McDonald et al

CLINIQUE (poussées)	NOMBRE DE REGIONS TOUCHEES	COMPLEMENT NECESSAIRE POUR LE DIAGNOSTIC
2 ou plus	2 ou plus	✓ Aucun (éliminer les diagnostics différentiels)
2 ou plus	1	✓ Dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM (tableau 2) ou association d'anomalie du LCR et 2 lésions ou plus en IRM
1	2 ou plus	✓ Dissémination dans le temps par l'IRM (tableau 3)
1	1	✓ Dissémination dans l'espace par l'IRM et dissémination dans le temps par l'IRM (tableau 3)
0(début progressif)	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ LCR positif</li> <li>✓ et dissémination dans l'espace (9 lésions ou plus à l'IRM cérébrale, ou 2 lésions médullaires, ou 1 lésion médullaire et 4 à 8 encéphaliques) ou des potentiels évoqués visuels anormaux associés à des anomalies médullaires (4 à 8 lésions encéphaliques ou 1 lésion médullaire et moins de 4 lésions encéphaliques)</li> <li>✓ et dissémination dans le temps par l'IRM (tableau 3) ou une progression sur 1 an minimum.</li> </ul>

Critères radiologiques de dissémination spatiale

<p><b>3 CRITERES PARMI LES 4 SUIVANTS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 1 lésion réhaussée par le gadolinium ou 9 lésions sans prise de contraste</li><li>✓ Au moins 1 lésion sous-tentorielle</li><li>✓ Au moins 1 lésion juxtacorticale</li><li>✓ Au moins 3 lésions périventriculaires</li></ul>
---	---



### Critères radiologiques de dissémination dans le temps

**Si la première IRM est effectuée 3 mois ou plus après la poussée initiale :**

- ✓ Une lésion rehaussée par le gadolinium localisée en dehors de la zone initialement atteinte
- ✓ Ou en l'absence de prise de contraste, une nouvelle lésion ou une nouvelle prise de contraste sur une IRM réalisée 3 mois plus tard

**Si la première IRM est effectuée moins de 3 mois après l'épisode initial :**

- ✓ Une lésion rehaussée par le gadolinium
- ✓ Ou une nouvelle lésion 3 mois plus tard

Rq : Ces critères ont encore été modifiés fin 2005. Cette dernière version n'a pas été appliquée dans ce travail. (Polman CH, Reingold SP, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005 ; 58(6):840-6.)

## Critères diagnostiques de Poser et al

CATEGORIES	Poussées (nombre)	Signes cliniques (nombre)	Atteinte paraclinique	LCR (bande oligoclonale)
A SEP définie cliniquement				
A1	2	2	(1)	
A2	2	1	et 1	
B SEP définie avec les examens de laboratoire				
B1	2	1	ou 1	-
B2	1	2		+
B3	1	1	et 1	+
C SEP probable cliniquement				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	et 1	
D SEP probable avec les examens de laboratoire				
D4	2			+

### Annexe N°3 : Epidémiologie descriptive de la SEP :

Prévalence et incidence de la SEP  
Résumé des études publiées

RÉGION GÉOGRAPHIQUE	PAYS	AUTEUR ET ANNEE D'ETUDE	TYPE D'ETUDE	POPULATION D'ETUDIEE (nombre d'habitants)	PREVALENCE*	INCIDENCE*
Europe de l'Ouest	France	Moreau 1993-1997	T Prospective. Population générale	94,000	NC	4,3
	Hollande	Minderhoud 1981-1990	J NC	565,000	76	3,3
	Portugal	Desa 1998	J Prospective. Population générale	NC	47	NC
	Espagne	Uria 1979-1994	DF Prospective Hospitalière	33,000	65	3,7
		Tola 1995-1997	MA Prospective Hospitalière	92,632	58	NC
Europe du nord	Finlande	Sumelahti 1983-1993	M Prospective Hospitalière	1,277,932	108	5,1
	Norvège	Célius 1992-1996	EG Prospective. Population générale	438,401	120,4	8,7
	Norvège	Grytten N 1953-1997	Prospective Hospitalière	441,66	150.8 (139.6/162.7)	1.8 (1953-57) à 6.0 (1993-97)
Europe occidentale	Ecosse	Forbes 1996	RP Population générale. Capture-recapture	395,600	184	NC
		Rothweil 1992-1995	PM Prospective. Population générale	854,300	187	12
	Angleterre	Ford 1996-1999	HL Prospective. Population générale	728,840	93,3	6,1
	Irlande	Mc Donnel 1986-1998	G Prospective. Population générale	151,000	168,2	6,5
Europe centrale	Allemagne	Hein 2000	T Rétrospective Capture-recapture	NC	127	NC
	Croatie (Gorski-kotar)	Materljan 1948-1991	E Prospective. Population générale	30,345	122,4	3,7



Italie Sardaigne	Italie continentale	Ranzato 1971-1999	F	Prospective. Population générale	820,000	80,5	4,2
	Sicile	Saveltieri 1990-1995	G	NC	25,000	72,4	4,5
	Sardaigne	Pugliati 1993-97	M	Prospective. Population générale	453,628	150	4.6 (4.3/5.0)
		Nicoletti 1990-99	A	Population générale.	313,110	92 (81.8/103.2)	4.7 (4.0/5.5)
Asie	JAPON	Houzen 2001	h	Rétrospective Hospitalière	361,726	8,57	NC
Amérique du Nord	CANADA	Warren 1980-1991	S	Prospective. Population générale	NC	196	7,26
	CANADA	Sloka JS 1996-2003		Population générale	521,986	94.4 (90.2/98.7)	5.6
	USA	Wynn 1975-1984	DR	Prospective. Population générale	59,42	173	6,3
Amérique du Sud	BRESIL	Callegaro 1997	D	Rétrospective Population générale	9,380,000	15	NC
Océanie	AUSTRALIE	Barnette MH 1986-1996		Prospective. Population générale	133,686	59,1	2,6
	NOUVELLE ZELANDE	Chancellor A 2001		Rétrospective Population générale	172,000	50	NC
Moyen Orient	ISRAEL	Karni A 1994-1997	1	Rétrospective Hospitalière	NC	De 19,2 pour les arabes à 64 pour les immigrants caucasiens	NC
		Alter M 2006		Registre	NC	De 10.9 pour les Druzes à 61.6 pour les juifs israéliens	NC

Prévalence et Incidence /100,000 habitants (±IC si décrit)

NC= Données non connues.

**Annexe N°4 :**

Dossier-type des données intégrées dans la cohorte du LORSEP (à partir d'EDMUS).

Rempli par :

Saisie le :

1

**IDENTITE DU PATIENT**

NOM  DATE DE NAISSANCE :

PRENOM  HOMME :

NOM DE JEUNE FILLE  FEMME :

**ADRESSES**

PATIENT	Adresse :	<input type="text"/>
	Téléphone :	<input type="text"/>
NEUROLOGUE	<input type="text"/>	

**DONNEES GENERALES**

Droitier  Gaucher  Ambidextre  Profession :

Patient connaît le diagnostic : Oui  Non

DATE DU CONSENTEMENT :

**FORME PARTICULIERE**

Aucune  Variante de Marburg

Encéphalomyélite disséminée aigue  Sclérose concentrique de Balo

Myélite transverse  Maladie de Schilder

Maladie de Devic  Autre (préciser)

**FAMILLE**

Effectif de la fratrie du patient :  Rang du patient dans la fratrie :

Le patient est un jumeau : Non  Oui  Précisez : Monozygote  Dizygote

Le patient est caucasöide : Non  Oui  Si non , Précisez :

Autres cas de SEP dans la famille Non  Oui  Lien de parenté :  Confirmé par un neurologue

Nombre d'enfants : ____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Filles : ____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Garçons : ____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Grossesses : ____	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

**AUTRES MALADIES**

PATIENT	Interfère avec la SEP	FAMILLE	Maladie :
<input type="checkbox"/> Tabac	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Autres toxiques :	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Maladie auto immune	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Migraine	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Cancer :	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Thyroïde	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## IRM

Date :		T1			T1/Gado			T2/PD/FLAIR			Nombre total de lésions T2 / PD / Flair		
		ND	-	+	ND	-	+	ND	-	+	Total	Péri ventriculaires	Juxta corticales
CEREBRA LE	Supratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> < 9 nb exact : ____ <input type="checkbox"/> > 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ≥1
	Infratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
MEDUL- LAIRE	Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	Cocher cette case si le FLAIR a été fait <input type="checkbox"/>	
	Dorsolombaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Nerf optique													

Date :		T1			T1/Gado			T2/PD/FLAIR			Nombre total de lésions T2 / PD / Flair		
		ND	-	+	ND	-	+	ND	-	+	Total	Péri ventriculaires	Juxta corticales
CEREBRA LE	Supratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> < 9 nb exact : ____ <input type="checkbox"/> > 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ≥1
	Infratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
MEDUL- LAIRE	Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	Cocher cette case si le FLAIR a été fait <input type="checkbox"/>	
	Dorsolombaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Nerf optique													

## Comparaison avec IRM précédente :

Nouvelles lésions Globales : T1 gado :  T2/PD/FLAIR :   
 Sans changements :  Amélioration :  Aggravation :

Date :		T1			T1/Gado			T2/PD/FLAIR			Nombre total de lésions T2 / PD / Flair		
		ND	-	+	ND	-	+	ND	-	+	Total	Péri ventriculaires	Juxta corticales
CEREBRA LE	Supratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> < 9 nb exact : ____ <input type="checkbox"/> > 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ≥1
	Infratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
MEDUL- LAIRE	Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	Cocher cette case si le FLAIR a été fait <input type="checkbox"/>	
	Dorsolombaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Nerf optique													

## Comparaison avec IRM précédente :

Nouvelles lésions Globales : T1 gado :  T2/PD/FLAIR :   
 Sans changements :  Amélioration :  Aggravation :





Nom : Monsieur DEBOUVERIE

Prénom : Marc

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

en BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT

Spécialité : EPIDEMIOLOGIE ET SANTE PUBLIQUE

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

*H/1289*

Nancy, le *3/12/06*

Le Président de l'Université



La sclérose en plaques (SEP) est la maladie neurologique la plus handicapante chez l'adulte jeune. Dans le but de connaître les caractéristiques épidémiologiques de la maladie, d'étudier la fatigue qui lui est associée et de définir les principaux facteurs cliniques prédictifs d'incapacité, nous avons mis en place un enregistrement continu des cas incidents et prévalents en Lorraine puis suivis prospectivement dans la cohorte LORSEP.

La prévalence de la SEP au 31 Décembre 2004 était de 117/100 000 (95% IC: 116 to 118) et l'incidence moyenne, ajustée sur l'âge et le sexe, de 5.4/100 000 (95% IC: 4.3-6.5) au cours de la période 1990-2004. Durant cette période, l'incidence a augmenté chez les femmes alors qu'elle n'a pas augmenté chez les hommes.

L'échelle de mesure de la fatigue EMIF-SEP a été adaptée en français à partir de l'échelle FIS en privilégiant l'équivalence conceptuelle, et validée. Dans cette échelle, quatre dimensions ont été définies dont certaines sont corrélées à l'incapacité. La reproductibilité de l'EMIF-SEP est satisfaisante.

Trois facteurs prédictifs d'incapacité de la SEP non décrits jusqu'à présent ont été mis en évidence dans la cohorte LORSEP. Il s'agit 1) des poussées avec localisations cliniques disséminées, facteur de survenue d'une incapacité précoce, 2) de la dimension physique de la fatigue, prédictive de l'aggravation de l'incapacité à 3 ans et 3) de l'origine nord-africaine, facteur de risque d'évolution plus sévère que l'origine européenne des patients.

Le suivi de la cohorte LORSEP permettra une surveillance épidémiologique, la réalisation d'études cliniques, biologiques et l'évaluation des actions de santé menées en Lorraine.

Mots clés: sclérose en plaques, épidémiologie, incidence, prévalence, histoire naturelle, incapacité, évolution, pronostic, poussées, fatigue, origine géographique.

In Lorraine, incidence rate in patients with Multiple Sclerosis. Fatigue and others clinical predictors of disability on the cohort LORSEP.

Multiple sclerosis (MS) is the most disabling neurological disease in young adults. We set out to determine its epidemiologic characteristics, to study MS related fatigue and to define the principal predictive clinical factors of disability. To do this, we set up the LORSEP Cohort: a continuous register of incident and prevalent cases in Lorraine which we followed prospectively.

On December 31, 2004, the prevalence of MS was 117 per 100 000 inhabitants (95% CI: 116 to 118). The average incidence, adjusted by age and gender, was 5.4 per 100 000 inhabitants (95% CI: 4.3-6.5) during the period 1990-2004. During this period, the incidence increased among women but not among men.

We used a French validated version of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS-SEP) which was adapted from the internationally referenced Fisk scale. It comprises four dimensions some of which are correlated with disability. The reproducibility of the EMIF-SEP was good.

Three predictive factors of disability of MS not previously described were identified. These are that 1/ relapses in clinical separate areas are a predictive factor of early disability 2/ the physical dimension of fatigue is predictive of greater disability at 3 years (unlike other dimensions) 3/ MS patients of North-African origin appear to develop greater disability than patients of European origin.

The LORSEP Cohort now constitutes an effective working tool which will allow epidemiological surveillance, future clinical and biological studies and the assessment of health measures introduced in Lorraine.

Key Words: Multiple Sclerosis, epidemiology, incidence, prevalence, natural history, disability, course, prognosis, relapse, fatigue, geographic origin.

Adresse de l'unité de recherche: EA 4003, Nancy-Université, Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, Avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France