

Mémoire de Maîtrise en médecine No

**Facteurs Influençant la Progression du Score EDSS dans la
Sclérose en Plaques Récurrente-Rémittente**

Etudiant

Antonio Leidi

Tutrice

Myriam Schluep, PD et MER

Service de neurologie

Département des neurosciences cliniques, CHUV

Expert

Alexandre Croquelois, PD et MER

Service de neuroréhabilitation

Département des neurosciences cliniques, CHUV

Lausanne, décembre 2012

Remerciements

A Myriam Schluep pour la supervision, l'encouragement, la disponibilité, la patience et les moyens qu'elle m'a mis à disposition pour la réalisation de ce travail.

A Alexandre Croquelois pour avoir accepté de lire et juger mon travail.

A Lorenzo Hess et Felix Erzinger de la Brunner & Hess software AG pour l'excellent travail de support statistique.

A la Merk Serono SA pour le développement de IMed, sans lequel ce travail n'aurait pas pu être réalisé.

A la Faculté de Biologie et Médecine pour l'organisation, l'efficacité et l'aide financière.

A ma famille, ma copine et mes amis qui participent constamment à l'édification de ma vie.

Résumé

Introduction : la Sclérose en plaques (SEP) est le prototype de désordre auto-immun du système nerveux central. Avec environ 110 malades par 100'000 habitants, la Suisse est considérée un pays à haute prévalence. Chez environ 80% des patients, la maladie débute par la forme récurrente-rémittente (RR), où des poussées aiguës s'intercalent avec des périodes de rémission. Cette phase se conclut dans son évolution naturelle généralement en une phase secondairement progressive, pendant laquelle le déficit progresse en l'absence de poussée. Sur le plan physiopathologique, deux phénomènes interagissent : l'atteinte inflammatoire démyélinisante et l'atteinte neurodégénérative. La première est à l'origine des poussées aiguës, la deuxième se manifeste cliniquement par la progression irréversible du déficit neurologique. En Suisse les immunomodulateurs ont été utilisés comme thérapies de fond pour la SEP à partir des années 1995. Leur effet sur le taux de poussées a été largement démontré, tandis que leur efficacité sur l'évolution de la maladie à long terme reste ouverte. Le moyen le plus répandu pour quantifier le niveau du handicap neurologique est la Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Cette échelle évalue les troubles neurologiques en les classifiant de 0 (examen normal) à 10 (décès) avec des marches de demi-points. Notre recherche a voulu identifier des facteurs cliniques précoces à valeur prédictif sur l'évolution du déficit neurologique permanent, ainsi qu'analyser le moment d'introduction du traitement pour extraire des informations utiles à la décision thérapeutique.

Méthodes : Exploitation de la base de données iMed-CHUV comptant 1150 patients SEP (dont 622 SEP RR) pour analyser rétrospectivement, dans la SEP RR, l'influence de différentes variables cliniques précoces (taux de poussées pendant les premières deux années de maladie, intervalle entre les deux premières poussées, sévérité et site anatomique de la première poussée, déficit résiduel après la première poussée) et de deux caractéristiques liées à l'instauration du traitement immunosuppresseur de fond (âge et délai d'introduction) sur l'évolution du déficit neurologique vers un score EDSS ≥ 4.0 . Les variables ont été testées avec la méthode d'estimation de taux de survie Kaplan-Meier.

Résultats : 349 patients avec SEP RR possédaient les critères nécessaires pour faire partie de l'analyse, le suivi moyen étant de 8.26 ans (SD 4.77). Un taux de poussées élevé pendant les premiers 2 ans (>1 vs ≤ 1) et un long intervalle entre les 2 premiers épisodes (>36 vs $>12-36$ vs ≤ 12) étaient significativement associés au risque de progression du déficit neurologique vers un score EDSS de 4.0 ou plus (log Rank $P=0.016$ et $P=0.008$ respectivement). Par contre ni le site anatomique de la première poussée ni l'âge d'introduction du traitement immunomodulateur n'avaient d'influence significative sur la progression du déficit neurologique (log rank $P=0.370$ et $P=0.945$ respectivement). Etonnamment une introduction rapide du traitement était associée à une plus forte progression du déficit neurologique (log rank $P=0.032$), montrant qu'une partie des patients a une évolution bénigne même en l'absence de traitement.

Conclusions : L'activité inflammatoire précoce, dont le niveau peut être estimé par indices précoces comme le taux de poussées et l'intervalle entre les deux premières poussées, mais non le site de primo-manifestation prédit la progression ultérieure du déficit neurologique. Ces indices doivent être utilisés en combinaison avec les informations fournies par l'IRM pour l'individuation et le traitement précoce des patients à risque, indépendamment de leur âge. En raison des effets indésirables et des coûts élevés, les thérapies doivent cibler de façon spécifique les classes à risque, et épargner les patients avec évolution lente.

Mots-clés : Sclérose en plaques, progression, EDSS, poussée, immunomodulateur

Titre en anglais : Factors Influencing the Worsening of Disability Score in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Liste des abréviations

| | |
|-------------|--|
| SEP | Sclérose en plaques |
| SNC | Système nerveux central |
| SCI | Syndrome clinique isolé |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| DDE | Dissémination dans l'espace |
| DDT | Dissémination dans le temps |
| RR | Récurrente-rémittente |
| SP | Secondairement progressive |
| PP | Primairement progressive |
| PR | Progressive-récurrente |
| DSS | Disability status scale |
| EDSS | Expanded disability status scale |
| FS | Functional systems |
| DMT | Disease modifying therapy |
| NO | Névrite optique |
| CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois |
| HUG | Hôpitaux universitaires de Genève |

Sommaire

1. Introduction

- 1.1 Epidémiologie**
- 1.2 Physiopathologie**
- 1.3 Manifestations cliniques et diagnostic**
- 1.4 Evolution, classification et score EDSS**
- 1.5 Traitements**
- 1.6 Facteurs influençant la progression du déficit neurologique**
- 1.7 Importance des poussées**
- 1.8 Question de recherche**

2. Méthodes

- 2.1 Population et collecte des données**
- 2.2 Critères de sélection des patients**
- 2.3 Variables et définitions**
- 2.4 Analyse statistique**

3. Résultats

- 3.1 Descriptif de la population**
- 3.2 Sélection des variables analysables**
- 3.3 Facteurs influençant le développement d'un score EDSS ≥ 4**
 - 3.3.1 Poussées précoces et premier intervalle inter-poussées
 - 3.3.2 Localisation de la première poussée
 - 3.3.3 Age et délai d'introduction des traitements immunomodulateurs

4. Discussion

- 4.1 Est-ce que le nombre et/ou la fréquence des poussées initiales affecte l'évolution du handicap neurologique ?**
- 4.2 Est-ce que le site anatomique des poussées influence l'évolution du handicap neurologique**
- 4.3 Quand faut-il introduire un traitement de fond ?**
- 4.4 Conclusions**

Bibliographie

1. Introduction

'Pour l'anatomo-pathologue, la Sclérose en Plaques (SEP) est un désordre du système nerveux central (SNC) se manifestant par des réactions inflammatoires aiguës démyélinisantes et une perte axonale qui cumulent dans la formation de multiples plaques de sclérose. Pour le patient, la SEP constitue la menace d'une énorme variété de symptômes et d'un décours imprédictible. Pour le neurologue, la SEP est un désordre du jeune adulte diagnostiqué sur la base de l'évidence clinique et/ou para-clinique d'au minimum deux lésions démyélinisantes distancées dans le temps, touchant deux sites différents du SNC. Pour le clinicien, la SEP est le prototype de la maladie auto-immune du SNC, pour laquelle les connaissances acquises en neurosciences fondamentale et clinique ont permis le développement de stratégies thérapeutiques. Pour tous ces groupes la SEP reste une maladie difficile, pour laquelle des solutions semblent atteignables mais demeurent encore insaisissables' Alastair Compston[1].

1.1 Epidémiologie

Avec une incidence globale estimée en 2008 par l'Organisation Mondiale de la Santé entre 1.1 et 4 sur 100'000 habitants, la SEP est une des maladies neurologiques les plus fréquentes et une cause majeure de handicap chez les jeunes adultes. C'est une maladie considérée comme ubiquitaire, présentant néanmoins des variations considérables en termes d'incidence et de prévalence entre les différentes régions du monde ([figure1](#)) ; fondamentalement, sa présence augmente en ampleur plus on s'éloigne de l'équateur[2]. Les raisons de cette variation géographique ne sont toujours pas élucidées. Des explications portant sur la génétique et l'environnement ont été avancées, probablement les deux phénomènes jouent un rôle[3].

La prévalence moyenne mondiale est 30 sur 100'000, allant de 80 sur 100'000 en Europe à des taux considérablement plus faibles, comme 2.8 sur 100'000 dans le Sud-est asiatique ou 0.3 sur 100'000 en Afrique. De façon analogue les taux d'incidence annuelle sont relativement élevés en Europe (3.8/ 100'000) et faibles en Afrique (0.1/100'000).

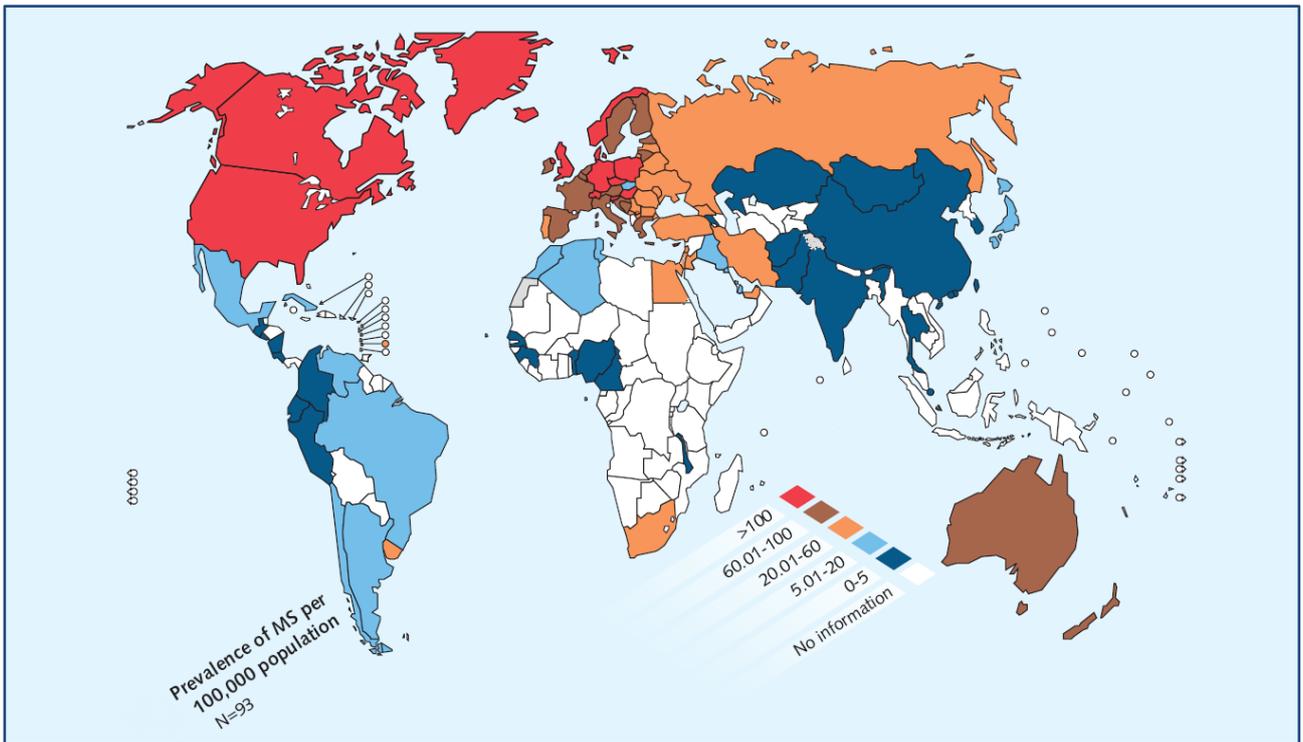


Figure 1 Carte mondiale de prévalence de SEP (par 100'000 habitants)(Thompson et al., 2008)

Maladie commençant essentiellement à l'âge adulte avec une moyenne d'âge globale de 29.2 ans, elle est à prédominance féminine avec un ratio mâle : femme à 0.5 (ou deux femmes pour un homme)[2]. Globalement l'espérance de vie au diagnostic s'étage de 20[1] à 40[4] ans dans les études épidémiologiques, sachant que, selon le type de SEP, la longévité n'est pas significativement affectée, avec la majorité de patients qui décèdent pour d'autres causes[1]. La Suisse s'inscrit dans ce panorama comme pays à forte incidence, comptant, selon les données de la Société suisse de la SEP environ un nouveau diagnostic chaque jour et une prévalence de 110/100'000. Malheureusement il n'y a pas d'étude épidémiologique suisse récente, la dernière ayant été effectuée dans le canton de Berne en 1986 [5]. Le nombre actuel de patients suisses est estimé entre 15'000 et 20'000.

C'est une maladie à fort impact individuel et social. Une étude européenne effectuée en 2006 estime les coûts annuels en Suisse à 65'000 CHF par patient [6].

1.2 Physiopathologie

Après plus d'un siècle d'intérêt et recherche et malgré la croissante compréhension de cette complexe pathologie beaucoup d'éléments physiopathologiques restent à élucider de nos jours. En raison de la vaste hétérogénéité clinique, para-clinique, pathologique et génétique certains auteurs[7, 8] suggèrent que plus d'un mécanisme pathogénique contribuent à la lésion tissulaire. En ligne générale la SEP est perçue comme une maladie impliquant le système immunitaire qui touche des personnes avec susceptibilité génétique[9].

La SEP réunit principalement deux mécanismes d'atteinte au SNC[10, 11]. Dans une première phase intervient une composante d'auto-immunité, à l'origine des foyers inflammatoires démyélinisants qui caractérisent la ainsi-dite phase en poussées-rémissions, pendant laquelle plusieurs épisodes de déficits neurologiques avec récupération plus ou moins complète se succèdent interrompus par des périodes de rémission. Dans une deuxième phase prend place un phénomène de dégénérescence axono-neuronale, qui probablement génère la progression de déficit neurologique caractéristique de la phase progressive. L'accumulation du déficit neurologique permanente résulte donc de la rémission incomplète à la suite d'une poussée, de la progression de la maladie en dehors des poussées, ou des deux phénomènes.

La SEP débute de façon non prévisible en moyenne vers 30 ans. Un événement inconnu est à l'origine de la cascade qui amène à la constitution d'une réaction auto-immune. Une hypothèse plausible pour expliquer ce phénomène est celle du mimétisme moléculaire qui postule la présence d'un peptide environnemental (le 'not self') non distinguable de l'antigène propre à l'organisme (le 'self'), pour lesquels, par exemple, une réponse appropriée à une infection ('not self') génère aussi une inflammation inappropriée contre certains éléments du complexe oligodendrocyte-myéline ('self'). Cette réponse inflammatoire incontrôlable engendre la prolifération, l'activation et le passage dans la circulation sanguine de lymphocytes T auto-réactifs. Elles induisent des modifications réciproques avec les cellules endothéliales qui résultent en la perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique, en l'exposition du SNC au système immunitaire et en la subséquente création et entretien d'une boucle pro-inflammatoire[1].

Le terminal de cette chaîne est la constitution d'une ou plusieurs plaques de démyélinisation au sein du SNC, éléments caractéristiques qui donnent le nom à la maladie. Elles consistent en zones hypo-cellulaires bien délimitées caractérisées par une perte de myéline avec préservation axonale relative et par la formation d'une cicatrice astrocytaire. La

symptomatologie précoce est liée au phénomène de démyélinisation tandis que la rémission qui lui fait suite dépend d'une résolution de l'œdème inflammatoire et d'une remyélinisation partielle[8]. Ce point sera traité plus en détail au chapitre 'manifestation clinique et diagnostic'.

L'axonopathie est un phénomène plus tardif et non liée directement à l'inflammation mais plutôt résultant d'une perte de support trophique, normalement fourni par les cellules gliales de façon directe et/ou par le maintien de l'activité électrique axonale[12, 13]. Par la compromission d'une voie neurologique précédemment lésée mais toujours fonctionnelle [1], la dégénérescence axonale chronique pourrait incrémenter lentement le déficit; la conséquence clinique serait la progression soutenue de la maladie.

L'impact de la phase auto-inflammatoire sur la phase successive d'accumulation progressive de déficit neurologique reste fortement débattu. Des auteurs affirment que les deux processus sont indépendants[4], selon d'autres la progression est liée aux lésions axonales résultant des attaques inflammatoires répétés[8].

1.3 Manifestations cliniques et diagnostic

La suspicion de SEP repose sur l'apparition soudaine d'un syndrome clinique isolé (SCI), qui est une primo-manifestation de symptômes neurologiques secondaire à une atteinte inflammatoire démyélinisante sur un ou plusieurs sites du SNC. Le SCI peut être donc mono ou multifocal et touche typiquement le nerf optique, le tronc cérébral/cervelet, la moelle épinière et/ou les hémisphères cérébraux[14].

La conséquence de la démyélinisation est une perturbation de la conduction saltatoire du potentiel d'action et explique la plupart des signes et symptômes précoces. Les axones partiellement démyélinisés conduisent l'impulse électrique à une vitesse réduite, ce qui est mesurable par les potentiels évoqués (PE). L'axone démyélinisé peut en outre présenter des décharges spontanées ou une sensibilité mécanique accrue, ce qui se traduit en phosphènes aux mouvements oculaires ou en sensation de décharge électrique le long du tronc et des membres au mouvement de flexion nucale (signe de Lhermitte). Des axones partiellement démyélinisés ne peuvent pas contraster la chute de capacitance membranaire causée par une augmentation de température, en conséquence la conduction devient déficitaire, donnant lieu à l'apparition de symptômes neurologiques, en cas de fièvre ou exercice physique (phénomène de Uthoff). Des axones démyélinisés rapprochés peuvent enfin subir une transmission ephatique (cross-talk) qui cause l'apparition de symptômes paroxystiques

comme la névralgie du trijumeau, l'ataxie, la dysarthrie ou des postures tétaniques douloureuses déclenchées par le toucher ou le mouvement[1].

Plusieurs critères diagnostiques se sont succédés au cours des derniers 50 ans[14-18] avec un important pas en avant en intégrant dès 2001 les données para-cliniques, notamment celles fournies par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le diagnostic repose sur la démonstration objective d'une dissémination des lésions dans l'espace (DDE) et dans le temps (DDT). Elle peut être certes basée sur la clinique seule par la preuve d'une succession d'épisodes de déficits neurologiques mais, selon la dernière révision des critères de McDonald [18], peut être aussi faite sur la base d'un seul épisode clinique, si une image IRM témoigne la présence contemporaine de lésions actives asymptomatiques et anciennes (DDT) dans au minimum deux régions typiques (para-ventriculaire, juxta-corticale, infra-tentorielle et médullaire ; DDE).

Les investigations para-cliniques sont faites principalement pour quatre raisons : elles permettent de voir une dissémination anatomique dans le temps et l'espace (IRM) ; elles permettent de vérifier la présence d'une inflammation intrathécale (analyse du liquide céphalo-rachidien ou LCR) ; elles démontrent une altération de la conduction électrique (PE) ; et elles permettent d'exclure des conditions mimant la maladie[1].

1.4 Evolution, classification et score EDSS

Le cours clinique des patients SEP doit être considéré comme l'expression de deux phénomènes cliniques :

- a. La poussée aiguë de symptômes neurologiques, qui se terminent, spontanément ou par l'utilisation de corticoïdes, en rémission complète ou partielle. La poussée n'est qu'un faible reflet de l'activité inflammatoire sous-jacente : à chaque épisode clinique correspond une moyenne de 8-10 lésions IRM nouvelles[19].
- b. La progression, qui se réfère à l'aggravation constante et irréversible des signes et symptômes sur une période minimale de 6 mois[17, 20] ou 1 an[4, 21]. Une fois commencée elle continue incessamment, même si des plateaux ou des améliorations mineures temporaires peuvent être observés [22].

Ces deux phénomènes se combinent donnant lieu à une assez vaste hétérogénéité clinique. Selon Lublin et al.[22] on peut définir 4 formes d'évolution : la 'SEP récurrente-rémittente' (SEP RR) avec des épisodes aigus de poussées se terminant par une récupération complète ou

par la présence d'un déficit résiduel. Les périodes inter-poussées sont caractérisées par l'absence de progression de la maladie. La 'SEP secondairement progressive' (SEP SP) où une première phase RR est suivie par une phase de progression (avec ou sans poussées superposées). On parle de 'SEP primairement progressive' (SEP PP) quand les signes et symptômes progressent depuis le début en absence de poussées superposées et de 'SEP progressive-récurrente' (SEP PR) quand la maladie progresse d'emblée mais des poussées se superposent.

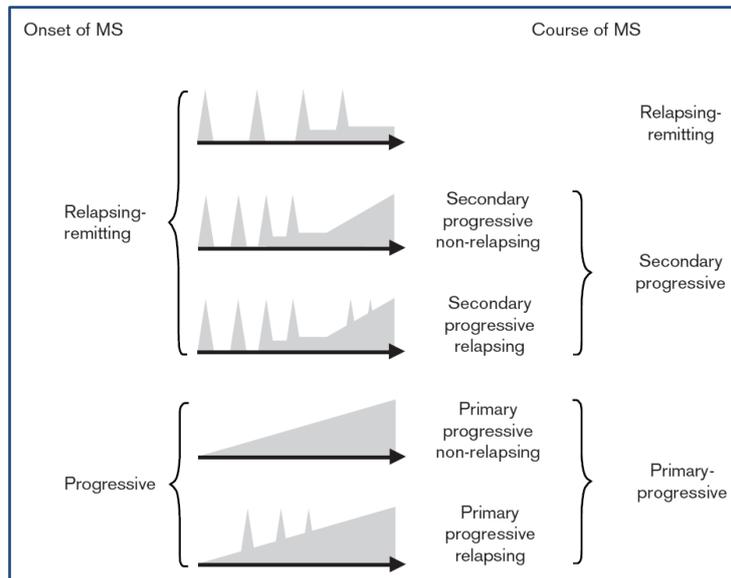


Figure2 Formes d'évolution de la SEP (Confavreux & Vukusic, 2002)

La majorité des patients (78[23]-85%[24]) débutent leur maladie avec une SEP RR. Pendant cette phase les poussées se font suite à un rythme régulier qui varie selon le patient. Selon un étude observationnel avec 25 ans de suivi, le taux diminue graduellement de fréquence et se stabilise autour de 0.4 poussées/an[4]. La probabilité de passer en phase SP augmente au cours des années de maladie et, après une période moyenne allant de 15 à 25 ans[24-26] chez 80% d'entre eux la maladie devient progressive. 15-20 % des patients, par contre, ont une SEP progressive d'emblée (SEP PP et PR).

| Echelle EDSS | | | |
|--------------|---|-------|--|
| Score | description | Score | description |
| 0 | examen neurologique normal | 5.5 | Peut marcher seul >100 m. environ sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher toute activité complète au cours de la journée |
| 1.0 | Absence de handicap, signes minimes d'atteinte d'une fonction (Fonctional Systems ou FS)* | 6.0 | Aide unilatérale constante ou intermittente nécessaire pour parcourir 100 m. environ sans pause |
| 1.5 | Absence de handicap, signes minimes d'atteinte d'au moins 2 fonctions | 6.5 | Aide permanente et bilatérale pour marcher 20 m. environ sans pause |
| 2.0 | Handicap minime dans une des fonctions | 7.0 | Ne peut marcher plus de 5 m., avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant qui peut être utilisé sans aide |
| 2.5 | Handicap minime dans 2 fonctions | 7.5 | Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert |
| 3.0 | Handicap modéré dans une fonction ou atteinte minime dans 3 ou 4 fonctions mais pleine capacité ambulatoire | 8.0 | Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil roulant ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras |
| 3.5 | Handicap modéré dans 2 fonctions et handicap minime dans 3 ou 4 fonctions mais pleine capacité ambulatoire | 8.5 | Confiné au lit la majeure partie de la journée ; conserve quelques fonctions élémentaires ; garde un usage partiel des bras |
| 4.0 | Le patient peut marcher seul >500 m. environ sans aide ni repos, vaquer à ses occupations pendant 12 h. par jour, malgré une gêne fonctionnelle relativement importante | 9.0 | Patient grabataire ; peut communiquer et manger |
| 4.5 | Peut marcher seul >300 m. environ sans aide ni repos, travailler une journée entière, mais avec une certaine limitation à cause d'un handicap relativement sévère | 9.5 | Totalement impotent, avec difficultés à manger et communiquer |
| 5.0 | Peut marcher seul >200 m. environ sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment important pour entraver l'activité d'une journée normale | 10.0 | Décès lié à la SEP |

* FS: fonctions du tronc cérébral, motrices, cérébelleuses, sensitives, visuelles, cognitives et sphinctériennes

Scores dépendants des atteintes aux FS. Capacité déambulatoire conservée
 Scores dépendants des atteintes aux FS et dea atteintes déambulatories
 Scores dépendants uniquement des atteintes déambulatories

Figure 3 Echelle EDSS (Kurtzke, 1983)

Vers la moitié du siècle passé, confronté à la nécessité de pouvoir quantifier la sévérité de la maladie, Kurtzke proposa une échelle de mesure du handicap neurologique[27]. La première version, the Disability Status Scale (DSS), était une échelle de 11 points, où 0 correspondait à un examen neurologique normal et 11 au décès par SEP. Une trentaine d'années plus tard une deuxième version, the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [28] substitua l'échelle DSS. Elle comporte 10 niveaux de déficit neurologique (0=examen normal, 10=décès), avec en plus la possibilité de coter en demi-points. Elle réunit une évaluation des systèmes neurologiques (fonctional systems ou FS) et une appréciation du niveau de déambulation. Les scores au dessous de 4 se réfèrent à patients avec capacité déambulatoire totalement maintenue et sont définis par le FS, ceux entre 4.0 et 5.0 dépendent du FS et du périmètre de marche, tandis que ceux à partir de 5.5 uniquement de la capacité déambulatoire.

Bien qu'elle ait fait l'objet de plusieurs critiques[29, 30] elle reste une échelle de référence mondialement utilisée dans les études rétrospectives épidémiologiques et les essais cliniques.

1.5 Traitements

Deux modalités thérapeutiques existent : le traitement en situation aiguë par des corticostéroïdes et le traitement de fond par des médicaments immunomodulateurs (ou disease modifying therapies, DMTs).

Les corticostéroïdes sont administrés par voie orale ou intraveineuse en cas de poussée afin d'accélérer le processus de rémission des symptômes. Les études comparatives sont peu nombreuses, mais même si certains essais cliniques contradictoires[31, 32] n'ont pas montré de différence en termes d'efficacité entre les deux voies d'administration, les hautes doses intraveineuses sont généralement privilégiées. Malheureusement leur effet souvent diminue avec le temps[8].

En ce qui concerne les DMTs, plusieurs substances ont été développées et utilisées pour freiner l'évolution de la maladie. Elles se sont démontrées efficaces pour traiter la SEP RR tandis qu'elles sont moins efficaces pour la forme SP et aucune preuve d'efficacité n'a été fourni pour les SEP progressives d'emblée. En Suisse, selon une prise de position récente du conseil scientifique de la Société suisse de la SEP, le neurologue peut choisir entre les préparations d'interféron-bêta 1b (Betaferon®), d'interféron-bêta 1a (Refib®, Avonex®), d'acétate de glatiramère (Copaxone®), de natalizumab (Tysabri®) et de mitoxantrone (Novantrone®). Ces deux derniers sont considérés de deuxième ligne, réservés donc aux patients avec une maladie particulièrement active qui ne répond pas aux thérapies de première ligne. Plus récemment un médicament ultérieur, le fingolimod (Gilenya®) qui s'administre par voie orale, a été autorisé et d'autres encore sont en cours d'évaluation. Ces médicaments agissent par le biais de différents mécanismes dans le but commun d'atténuer la réponse auto-immune. Leur efficacité sur la diminution de l'activité inflammatoire (en tant que taux de poussées et activité inflammatoire en IRM) a été largement démontré dans les essais cliniques[33, 34]. Par contre, leur effet sur l'évolution à long terme du handicap neurologique ou sur le passage en phase SP n'a pas pu être démontré[35-37] suggérant une apparente dissociation entre l'impact thérapeutique sur l'activité inflammatoire et l'évolution de la maladie dans des stades tardifs.

1.6 Facteurs influençant la progression du déficit neurologique

Plusieurs auteurs ont essayé d'identifier des traits démographiques et cliniques précoces à valeur prédictive sur l'évolution ultérieure de la maladie, avec l'espoir de pouvoir constituer des classes de risque et, par conséquent, adapter au mieux la prise en charge.

Plusieurs études rétrospectives comptant des gros collectifs de patients ont identifié des variables démographiques (âge avancé et sexe masculin[23, 26, 38]) et cliniques précoces (taux élevé de poussées dans les premiers 2[23] ou 5[26, 38, 39] ans, un court intervalle libre entre les deux premières poussées[26, 38], une rémission incomplète du premier épisode[23, 26, 38], une primo-manifestation motrice[26] ou polysymptomatique[38]) comme étant indicateurs de mauvaise évolution du handicap neurologique mesuré par le biais de l'échelle EDSS. Au contraire une névrite optique (NO) isolée à la première poussée était indicatrice de meilleur pronostic[26]. Il est intéressant de noter que ces variables ont une influence uniquement pour les patients avec début de maladie par poussées-rémissions et uniquement sur l'évolution précoce de la maladie, considérée comme étant la période entre le début des symptômes et l'obtention d'un score DSS3[23], DSS4[26] ou EDSS4[38]. Leur effet se perd lorsque la SEP devient progressive[24-26] ou après avoir atteint certains seuils de déficit irréversible, comme démontre l'absence d'influence des variables précédemment reportées sur l'évolution du déficit entre un score (E)DSS3 ou 4 et un score (E)DSS6.

Ces résultats ont amené à la formulation de deux hypothèses :

La première [20], forte des similitudes observées entre SEP PP et SEP SP, postule que la SEP soit une maladie neurodégénérative chronique âge-dépendante. Selon cette hypothèse à partir d'un certain âge toutes les différentes formes de SEP ont une progression du déficit neurologique homogène, qui est complètement 'amnésique' de l'histoire clinique qui l'a précédée. La SEP RR devrait donc être vue comme une SEP SP qui n'a pas encore 'grandi' assez pour devenir progressive tandis que la SEP PP comme 'amputée' de l'habituelle phase en poussées-rémissions.

La deuxième[23], définit la SEP comme une maladie en deux phases avec un premier stade hautement variable, où l'activité inflammatoire locale influence l'avancement du handicap, et un deuxième stade pendant lequel la progression de la maladie serait indépendante de l'histoire inflammatoire.

Récemment Gholipour et al.[40] ont analysé ces mêmes variables en relation au développement d'une SEP maligne (définie comme l'obtention d'un score EDSS ≥ 6 dans les 5 premières années de maladie). Ils ont confirmé que le sexe masculin et l'âge avancé, ainsi qu'une atteinte motrice en début de maladie, sont associés à cette forme agressive de SEP, tandis qu'une première poussée à symptômes sensitifs ou visuels aurait plutôt un effet protecteur.

1.7 Importance des poussées

Les observations précédemment rapportées, unies à l'apparente perte d'efficacité des médicaments pour des stades tardifs d'évolution du déficit, ont suscité de gros débats[41-44] autour de l'utilité d'une diminution du taux de poussées par des DMTs, compte tenu de leur coût considérablement élevé. D'un côté on argumente que tous les efforts des dernières décades se sont concentrés sur une 'lutte' insatisfaisante contre les poussées, et que la phase progressive devrait être la vraie cible thérapeutique en tant que seule déterminante du handicap à long terme. D'autre part on rappelle que non seulement la poussée a en soi des conséquences physiques, émotionnelles et financières remarquables, mais aussi que le lien de causalité entre poussées et déficit irréversible aux stades initiaux est démontré.

Un groupe de chercheurs anglais[21] a postulé que les poussées inflammatoires sont à l'origine du déficit irréversible. Par conséquent, les régions neurologiques endommagées au stade aigu par l'inflammation présenteraient plus de lésions chroniques et engendreraient ainsi plus de déficits cliniques objectivable que les régions du SNC qui sont épargnées par les poussées. Par exemple, chez un patient ayant une histoire de poussées à prédominance motrice on s'attendrait qu'avec le temps il présentera une faiblesse musculaire, tandis que chez un deuxième patient atteint par plusieurs épisodes de NO on s'attendrait plutôt au développement d'une atteinte visuelle chronique. Bennetto et al. ont trouvé que le lien poussée-déficit permanent au long terme existe pour les voies afférentes (visuelles et sensorielles) mais étonnamment pas pour les voies efférentes (motrices et cérébelleuses). Ils concluent qu'une relation entre poussées et progression du déficit irréversible au long terme existe mais peut échapper à l'œil du chercheur qui utilise l'échelle EDSS. Cette échelle, en fait, devient principalement une échelle de mobilité passé un score EDSS4, avec les stades avancés déterminés en grande partie par les atteintes des voies efférentes, donc insensible à l'effet des poussées.

En confirmation, une étude précédente observe que la NO (voies afférentes) a effectivement un décours par marches, avec le déficit qui empire par addition de poussées successives[45]. De plus, plusieurs auteurs affirment que la phase progressive serait liée à une dégénérescence des neurones du tractus corticospinal[4, 46], tractus qui semble avoir une résistance aux poussées et qui est le principal déterminant des stades terminaux du score EDSS.

L'ensemble de ces observations pourrait expliquer la dissociation entre activité inflammatoire précoce et stades tardifs du déficit neurologique mise en évidence par les grandes études rétrospectives.

1.8 Question de recherche

Cette recherche a voulu, par l'exploitation de la base de données longitudinale iMed-CHUV, identifier des caractéristiques cliniques et démographiques que précocement peuvent avoir une valeur prédictive sur l'évolution du déficit neurologique mesuré par le biais de l'échelle EDSS. De plus on s'est intéressé à l'analyse du moment d'instauration du traitement immunosuppresseur de fond (distance entre début de maladie et début de traitement et âge du patient) dans le but d'extraire des indications qui pourraient être utilisées pour l'établissement d'un schéma thérapeutique efficace. En sélectionnant uniquement une population de patients avec SEP RR, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur la phase inflammatoire et éviter, dans les limites du possible, le phénomène neurodégénératif qui semble être indépendant de toute variable en littérature.

2.Méthodes

2.1 Population et collecte des données

Il existe en Suisse romande deux cliniques universitaires spécialisées pour la SEP, respectivement à Lausanne (CHUV) et Genève (HUG). Pour ce qui concerne le CHUV, de nombreux patients SEP sont suivis dans l'Unité de neuroimmunologie-SEP, dans un but de prise en charge diagnostique et thérapeutique. Cela a permis le développement de bases de données et le suivi longitudinal d'une large population.

En 2003, le système iMed a été introduit au sein de l'Unité de neuroimmunologie-SEP. Il s'agit d'un software développé et fourni par MerkSerono SA, utilisé pour une collecte structurée des données des patients, qui fournit un accès facile et direct aux informations d'intérêt à but clinique et de recherche. Il est utilisé internationalement, et plus particulièrement dans les différents centres SEP suisses. A nos jours iMed-CHUV constitue une base de données contenant des informations de type démographique (ex. âge, sexe, âge au début de la maladie), clinique (ex. nombre de poussées, site anatomique des différentes poussées, score de handicap ou EDSS, type de traitement) et paracliniques (ex. imagerie IRM, analyse du LCR) d'environ 1150 patients SEP. Les données ont été récoltées par les neurologues du centre après anamnèse et examen du patient. Une partie des données, concernant les patients déjà suivis avant l'introduction d'iMed, a été rentrée de façon rétrospective sur la base des dossiers médicaux du CHUV. Toutes les autres données ont été rentrées de façon prospective en suivant le rythme des visites médicales. Lors du démarrage de ce travail de master, un complément de données comportant l'analyse de 73 dossiers informatisés et 11 dossiers en format papier a dû être fait.

2.2 Critères de sélection des patients

Les critères d'inclusion sont listés dans le [tableau 1](#). Les patients SEP de forme RR présentant ces critères ont été sélectionnés d'après les données recueillies dans iMed entre 2003 et 2011. Au 3 juin 2011, date de commencement de cette étude, sur 1150 patients contenus dans la base, environ la moitié (622) était atteinte de SEP RR. Ces derniers ont ainsi été extraits d'iMed et inclus dans l'étude si compatibles avec les quatre critères suivants. Uniquement les patients avec un diagnostic de SEP définitive selon les critères de McDonald[16] ont été pris en considération. Pour s'assurer de ne pas inclure des patients suivis durant une période trop brève on a introduit comme condition un minimum d'un an de suivi en clinique.

| Tableau 1. Critères d'inclusion à l'étude. | | | | | | | |
|---|----------------|-------------------------------------|------|-----|------|--------------|-------|
| | | Patients inclus dans l'étude | | | | total | |
| | | oui | | non | | N | % |
| | | N | % | N | % | N | % |
| Total | | 349 | 56.1 | 273 | 43.9 | 622 | 100.0 |
| Début de maladie | oui | 349 | 61 | 223 | 39 | 572 | 92 |
| après le 31.12.1989 | non | | | 50 | 100 | 50 | 8 |
| Début de | oui | 349 | 59.8 | 235 | 40.2 | 584 | 93.9 |
| traitement après le | non | | | 38 | 100 | 38 | 6.1 |
| 31.12.1994 | | | | | | | |
| Suivi de 12 ou 18 | oui | 349 | 82.7 | 73 | 17.3 | 422 | 67.8 |
| mois | non | | | 200 | 100 | 200 | 32.2 |
| McDonald | SEP définitive | 349 | 61 | 223 | 39 | 572 | 92 |
| | SEP possible | | | 43 | 100 | 43 | 6.9 |
| | non SEP | | | 7 | 100 | 7 | 1.1 |

Malheureusement la connaissance de la date précise n'a pas été toujours possible : chez une partie des patients on avait uniquement la notion de l'année de début de maladie (date du 01.01.aaaa entrée par défaut). Pour ce sous-groupe on a requis un suivi de 18 mois, de façon que si la maladie avait débuté en janvier on s'assurait un suivi de 18 mois et, à l'autre extrême, 6 mois si le début de maladie tombait en décembre. Ce qui nous donne, en résumé, un suivi minimum de 12±6 mois pour tout patient. Finalement on a choisi de sélectionner uniquement les patients ayant débuté la maladie à partir de 1990 et ayant éventuellement traités à partir du 1995, dans le but d'avoir une population homogène sur le plan des thérapies utilisées. En effet, non seulement les premières DMTs ont été disponibles en Suisse pour la première fois dans les années 1995 [47], mais aussi à cette époque on devait attendre une deuxième poussée pour poser le diagnostic de SEP[15] et commencer ensuite un éventuel traitement. Le diagnostic était donc, avant 2001, posé plus tardivement sur une base clinique et les patients recevaient les immunomodulateurs moins rapidement que plus récemment.

2.3 Variables et définitions

On a investigué l'impact de nombreuses variables sur la rapidité de progression du déficit neurologique, en tant que temps nécessaire pour atteindre une valeur EDSS de 4 ou plus. Une première rangée de variables s'articulait autour des caractéristiques cliniques précoces: taux de poussées durant la première et durant les deux premières années de maladie, intervalle

entre les deux premières poussées, sévérité et site anatomique de la première poussée, présence d'un déficit résiduel après la première poussée. Une deuxième rangée de variables s'occupait des caractéristiques liées au traitement de fond : âge au début du traitement et délai entre les premiers symptômes de la maladie et le début du traitement.

La poussée SEP est définie comme une apparition nouvelle ou une aggravation des symptômes neurologiques (objectivable à l'examen clinique) pendant une période de ≥ 24 heures, en l'absence d'infection, fièvre ou autre condition externe à la SEP pouvant aggraver l'état neurologique. Une période de stabilité d'au minimum un mois doit généralement précéder l'évènement. Des visites de contrôle répertoriées dans iMed suivent la poussée à intervalles réguliers, à l'occasion de celles-ci l'évolution du déficit neurologique est monitorée au moyen de l'échelle de handicap EDSS. La sévérité de la poussée est déterminée par la valeur des scores EDSS calculés aux contrôles effectués dans les 30 jours qui suivent l'apparition des symptômes. En cas d'existence de plusieurs mesures EDSS, la valeur plus élevée prime. Le déficit résiduel est défini par la présence d'un déficit irréversible après la première poussée avec un score EDSS ≥ 2 . Plusieurs auteurs[48, 49] observent que la rémission qui normalement suit une poussée n'est pas un processus immédiat mais peut perdurer plusieurs mois. Pour ne pas tomber dans le piège de retenir comme irréversible un déficit en rémission on a choisi de considérer uniquement les scores EDSS qui se confirment à partir du sixième mois post-poussée, mais allant au maximum jusqu'au douzième mois afin d'éviter l'influence de poussées ultérieures.

Le site anatomique a été déterminé par la clinique de la primo-manifestation SEP (1^{ère} poussée), dans la majorité des cas confirmée par IRM. Les patients ont été classés en deux catégories selon le site de la 1^{ère} poussée : un groupe ayant une NO (atteinte des fonctions visuelles) et un 2^{ème} groupe ayant des symptômes autres que visuels (atteinte des fonctions du tronc cérébral, motrices, cérébelleuses, sensitives, cognitives, sphinctériennes ; ces six systèmes fonctionnels constituent, avec les fonctions visuelles, le score EDSS de Kurtzke[28]. En cas de manifestation inaugurale avec atteinte visuelle, une variable supplémentaire a été prise en considération : la dissémination ou non à des sites anatomiques autres que visuels lors des poussées successives. Avec cette attention particulière réservée aux NO on a voulu tester l'hypothèse controversée[26, 40, 50] selon laquelle les patients SEP avec une 1^{ère} poussée à déficit visuel ont un meilleur pronostic neurologique que les autres (basé sur l'évolution de l'EDSS). Il est intéressant de noter que les poussées tendent à revenir au même site anatomique, et ceci est particulièrement valide pour les NO[51].

2.4 Analyse statistique

Le modèle statistique qui s'adaptait le mieux à la question posée est la méthode d'estimation de taux de survie Kaplan-Meier. Cette méthode calcule la probabilité de survenue au cours du temps d'un événement défini à priori. Dans notre travail on a testé la probabilité de ne pas atteindre une valeur EDSS de ≥ 4.0 (ordonnée sur la représentation graphique) au cours du temps (abscisse) à partir du début des premiers symptômes de SEP. On a choisi 4.0 comme valeur EDSS limite car c'est un score déterminé à la fois par les FS et à la fois par l'évaluation de la déambulation. Les patients n'ayant jamais atteint un EDSS de 4.0 sont notés comme 'censurés' (ou censored), pour eux on considère dans l'analyse la période entre l'apparition des premiers symptômes et la dernière évaluation en clinique avec enregistrement du score EDSS. En outre la présence d'une différence statistiquement significative entre les courbes de survie correspondantes aux différentes variables a été recherché par le test Log Rank et le test de Breslow. Le travail d'analyse statistique a été effectué en collaboration avec la Société Brunner Hess Software AG de Zurich.

3. Résultats

3.1 Descriptif de la population

Sur les 622 patients SEP RR entrés dans iMed et potentiellement éligibles, 349 possédaient la constellation clinique nécessaire pour entrer dans l'étude (figure 4). Au cours des 2870.5 ans correspondants à la somme des années de maladie des patients élus, 1435 poussées ont été enregistrées sur iMed. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population sélectionnée sont présentées dans le tableau 2. En ligne générale, les caractéristiques démographiques de notre population étaient comparables à celles des populations SEP RR trouvées dans la littérature[23, 26, 39]. Le ratio femmes : hommes était 2.56, l'âge moyen au début des symptômes 31.8 ans, la durée moyenne de suivi (premiers symptômes jusqu'à la dernière visite) était 98.7 mois (ou 8.225 ans) avec un taux global de poussées de 0.5/an.

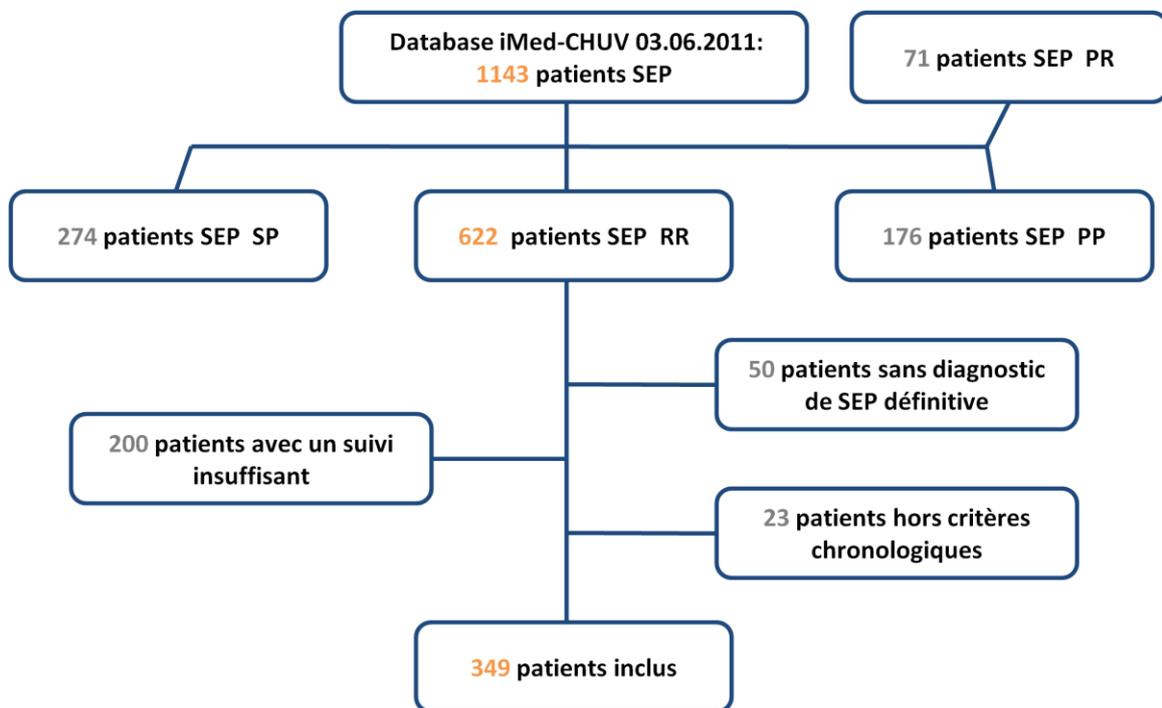


Figure 4 Sélection de la population

Une bonne partie (54,3%) des épisodes suspects de poussées ont été traités par corticostéroïdes (i.v. ou p.os.) et 260 patients (74.5%) ont eu accès à au moins un traitement immunomodulateur de fond au cours de leur histoire clinique, une minorité (1.1%) ayant commencé d'emblée avec les traitements considérés de deuxième ligne (natalizumab,

mitoxantrone). En cas de réponse thérapeutique insatisfaisante le traitement initial était généralement modifié (modification de la monothérapie), avec un taux global de 2.19 substances par patient traité. L'ajustement thérapeutique faisait suite au traitement initial après en moyenne 29.3 mois. Finalement 5.2% des patients ont soit reçu un traitement immunosuppresseur soit été inclus dans un test thérapeutique contre placebo.

| Tableau 2. Caractéristiques cliniques et démographiques de base. | | | | |
|---|--------------------|-----|--------|---------|
| | | N | % | moyenne |
| Total | | 349 | 100.0% | |
| Genre | hommes | 98 | 28.1% | |
| | femmes | 251 | 71.9% | |
| Age au début des symptômes (ans) | | | | 31.8 |
| Durée de maladie (mois entre début des symptômes et dernière visite) | | | | 98.7 |
| Taux de poussées/an | | | | 0.499 |
| Site anatomique de la première poussée | névrite optique | 83 | 23.8% | |
| | autre localisation | 266 | 76.2% | |
| Corticothérapie à la première poussée | oui | 196 | 56.2% | |
| | non | 153 | 43.8% | |
| Thérapie initiale | aucune | 71 | 20.3% | |
| | première ligne | 256 | 73.4% | |
| | deuxième ligne | 4 | 1.1% | |
| | autre* | 18 | 5.2% | |

* traitement immunosuppresseur ou test thérapeutique contre placebo

3.2 Sélection des variables analysables

L'ensemble des variables incluses et exclues de l'étude est résumé dans le [tableau 3](#). Après une analyse attentive des collectifs disponibles pour chaque variable, des sept caractéristiques cliniques précoces et des deux variables liées aux modalités thérapeutiques seulement cinq contenaient suffisamment de patients pour être statistiquement valides : le taux de poussée pendant les premières deux années, l'intervalle entre les deux premières poussées, le site anatomique de la première poussée, l'intervalle entre début des symptômes et début de traitement et l'âge au début du traitement.

| Tableau 3. Variables cliniques incluses et exclues de l'étude. | | | | |
|--|---------------------------|-----|-------|-----------------------|
| Variables incluses dans l'analyse | | | | |
| | | N | % | |
| Taux de poussées pendant les deux premières années (par année) | 0-1 | 267 | 76.5% | |
| | >1 | 82 | 23.5% | |
| Intervalle entre les deux premières poussées (mois) | 0-12 | 130 | 41.7% | |
| | >12-36 | 108 | 34.6% | |
| | >36 | 74 | 23.7% | |
| Site anatomique de la première poussée | névrite optique | 83 | 23.8% | |
| | symptôme autre que visuel | 266 | 76.2% | |
| Age au début du traitement | ≤35 | 152 | 54.7% | |
| | >35 | 126 | 45.3% | |
| Intervalle entre début des symptômes et début du traitement (mois) | 0-12 | 119 | 34.1% | |
| | >12-36 | 87 | 24.9% | |
| | >36 | 72 | 20.6% | |
| Variables exclues de l'analyse | | | | |
| | | N | % | Raison d'exclusion |
| Nombre de poussées pendant la 1^{ère} année de maladie | 0-1 | 218 | 62.5% | redondance |
| | ≥2 | 131 | 37.5% | |
| Sévérité de la 1^{ère} poussée* | ≤2 | 44 | 15.1% | données insuffisantes |
| | >2 | 34 | 11.6% | |
| | inconnu | 214 | 73.3% | |
| Déficit résiduel après la première poussée** | présent | 75 | 21.5% | données insuffisantes |
| | absent | 66 | 18.9% | |
| | inconnu | 208 | 59.6% | |
| Dissémination successive à d'autres localisation (si début avec NO) | oui | 58 | 69.9% | données insuffisantes |
| | non | 25 | 30.1% | |

* définition : score EDSS mesuré à la consultation qui suit la poussée, à une intervalle maximale de 30 jours.

** définition : présence d'un score EDSS ≥2 à la première consultation effectuée entre le sixième et le douzième mois post-poussée.

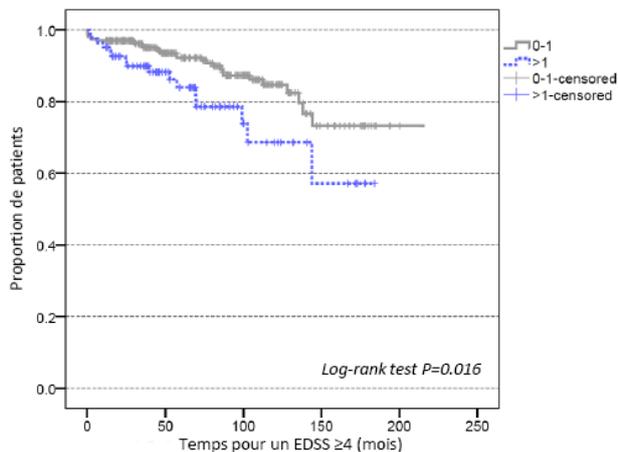
3.3 Facteurs influençant le développement d'un score EDSS ≥ 4.0

Seulement 46 des 349 patients (13.18%) SEP RR observés ont atteint un score EDSS ≥ 4.0 pendant la période étudiée (8.225 ans de suivi moyen).

3.3.1 Poussées précoces et premier intervalle inter-poussées

Globalement la probabilité d'atteindre un score EDSS de 4.0 au moins était significativement plus élevée chez les patients avec un taux de poussées pendant les deux premières années de >1 par rapport à ceux avec un taux entre 0 et 1 ($P=0.016$) (figure 5). A 10 ans d'évolution depuis le début de la maladie, la probabilité de ne pas avoir atteint un score EDSS de 4.0 ou plus était de 84.7% pour les patients avec un taux de 0-1, tandis qu'il était seulement de 68.6% chez ceux avec un taux de poussées >1 , différence jugée significative par les tests Log-rank et Breslow. De façon similaire, si on regarde à plus court terme, on relève une différence toujours significative bien que moins spectaculaire. Par exemple, à 5 ans d'évolution on a des probabilités de 92.2% contre 83.9% pour les groupes avec un taux de poussées respectivement >1 et entre 0-1.

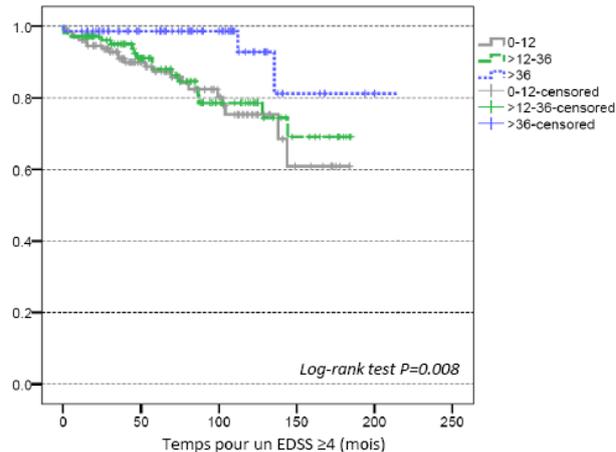
Le risque d'atteindre un score EDSS ≥ 4.0 était aussi atténué par l'augmentation de la durée de l'intervalle entre le premier et le deuxième épisode de déficit neurologique. Une différence significative a été mise en évidence entre les patients avec un intervalle de >36 mois par rapport à ceux avec une période libre inter-poussées de 0-12 ou $>12-36$ mois ($P=0.008$) (figure 5).



A. Comparaison de l'influence de différents taux de poussées pendant les premières deux années (nombre/an) sur le temps nécessaire pour atteindre un score EDSS ≥ 4 .

| Proportion de patient n'ayant pas atteint un score EDSS4 | | | | |
|--|-------|-------|--------|----------|
| Taux | 1 an | 5 ans | 10 ans | Censurés |
| 0-1 | 97.0% | 92.2% | 84.7% | 88% |
| >1 | 95.1% | 83.9% | 68.6% | 80.5% |

Censuré= n'ayant pas atteint un EDSS4 pendant la période d'observation



B. Comparaison de l'influence de différents intervalles de temps entre les deux premières poussées (mois) sur le temps nécessaire pour atteindre un score EDSS ≥ 4 .

| Proportion de patient n'ayant pas atteint un score EDSS4 | | | | |
|--|-------|-------|--------|----------|
| intervalle | 1 an | 5 ans | 10 ans | Censurés |
| 0-12 | 96.2% | 87.4% | 75.4% | 83.1% |
| >12-36 | 97.2% | 88% | 78.6% | 84.3% |
| >36 | 98.6% | 98.6% | 92.8% | 94.6% |

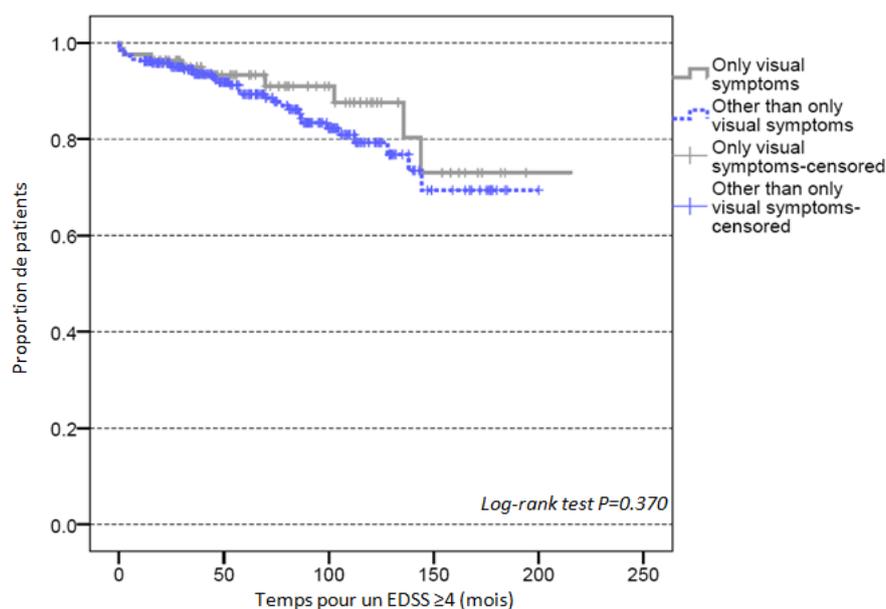
Censuré= n'ayant pas atteint un EDSS4 pendant la période d'observation

Figure 5 Courbes de Kaplan-Meier d'estimation du temps nécessaire pour atteindre un score EDSS ≥ 4 selon le taux de poussées pendant les premières deux années (A) et selon l'intervalle entre les deux premières poussées (B).

3.3.2 Localisation de la première poussée

La localisation anatomique de la première poussée ne donne pas d'indication sur l'évolution ultérieure de la maladie en ce qui concerne l'évolution du handicap neurologique mesuré par le score EDSS. En particulier, aucune différence significative n'a été trouvée dans la comparaison des patients avec une NO comme manifestation inaugurale par rapport à ceux avec une première symptomatologie touchant d'autres sites anatomiques du SNC, les deux courbes de survie de Kaplan-Meier étant pratiquement superposables ($P=0.37$) (figure 6).

Une deuxième question s'adressait uniquement au sous-groupe de 83 patients avec NO à la première poussée, avec comparaison entre ceux qui par la suite continuaient à expérimenter des poussées avec atteinte visuelle et ceux dont la localisation des poussées ultérieures était autre que visuelle. Malheureusement le collectif était trop limité en nombre pour donner des résultats statistiquement valides (tableau 2).



Proportion de patient n'ayant pas atteint un score EDSS4

| Site anatomique | 1 an | 5 ans | 10 ans | Censurés |
|------------------|-------|-------|--------|----------|
| Névrite optique | 97.6% | 93.4% | 87.6% | 88.0% |
| Autre que visuel | 96.2% | 89.3% | 79.3% | 86.5% |

Censuré= n'ayant pas atteint un EDSS4 pendant la période d'observation

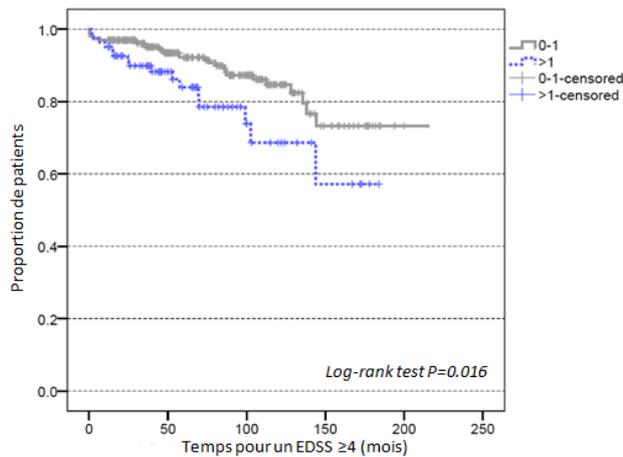
Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier d'estimation du temps nécessaire pour atteindre un score EDSS ≥ 4 selon le site anatomique de la première poussée.

3.3.3 Age et délai d'introduction des traitements immunomodulateurs

La majorité des patients (74.5%) ont nécessité l'utilisation de DMTs. Chaque patient sous traitement a reçu en moyenne plus d'une substance thérapeutique (2.19). Le temps moyen écoulé entre le début des premiers symptômes et l'initiation d'un DMT était de 29.1 mois.

Aucune différence significative n'a été démontrée par l'analyse de l'influence de l'âge des patients en début de thérapie sur la probabilité d'obtention d'un score EDSS ≥ 4.0 . Les groupes des patients ayant commencé plus jeunes l'utilisation de DMTs par rapport à ceux ayant débuté à partir de 35 ans ont des courbes de survie de Kaplan-Meier superposables ($P=0.945$)(figure 7). Par contre, une différence globalement significative selon les tests Log-rank et Breslow ($P=0.032$ et $P=0.007$ respectivement) a été mise en évidence par l'analyse du délai entre le début des premiers symptômes et le début d'un DMT. Étonnamment les courbes de survie de Kaplan-Meier montraient l'inverse du résultat attendu : la probabilité d'atteindre un score EDSS de 4.0 ou plus était inversement proportionnelle à la durée de la période d'attente avant l'instauration d'une thérapie de fond. Par exemple si on regarde à 10 ans

d'évolution la probabilité de ne pas atteindre un EDSS ≥ 4.0 chez les patients avec >36 , $>12-36$ et $0-12$ mois de suivi, était respectivement 85.5%, 80.9% et 74.9%, différence considérée comme statistiquement significative. Paradoxalement ce résultat irait dans le sens que l'abstention thérapeutique aurait un effet bénéfique sur l'évolution du handicap neurologique.

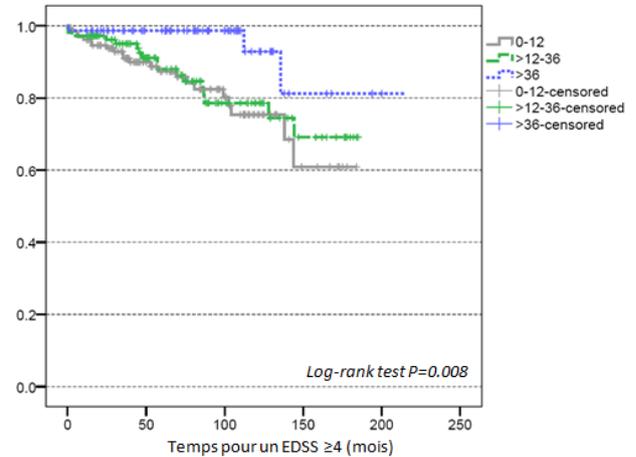


A. Comparaison de l'influence de différents taux de poussées pendant les premières deux années (nombre/an) sur le temps nécessaire pour atteindre un score EDSS ≥ 4 .

Proportion de patient n'ayant pas atteint un score EDSS4

| Taux | 1 an | 5 ans | 10 ans | Censurés |
|------|-------|-------|--------|----------|
| 0-1 | 97.0% | 92.2% | 84.7% | 88% |
| >1 | 95.1% | 83.9% | 68.6% | 80.5% |

Censuré= n'ayant pas atteint un EDSS4 pendant la période d'observation



B. Comparaison de l'influence de différents intervalles de temps entre les deux premières poussées (mois) sur le temps nécessaire pour atteindre un score EDSS ≥ 4 .

Proportion de patient n'ayant pas atteint un score EDSS4

| intervalle | 1 an | 5 ans | 10 ans | Censurés |
|------------|-------|-------|--------|----------|
| 0-12 | 96.2% | 87.4% | 75.4% | 83.1% |
| >12-36 | 97.2% | 88% | 78.6% | 84.3% |
| >36 | 98.6% | 98.6% | 92.8% | 94.6% |

Censuré= n'ayant pas atteint un EDSS4 pendant la période d'observation

Figure 7 Courbes de Kaplan-Meier d'estimation du temps nécessaire pour atteindre un score EDSS ≥ 4 selon le délai d'instauration de traitement (A) et l'âge au début de traitement (B).

4. Discussion

Toute la symptomatologie de la SEP dépend sur le plan physiopathologique de deux processus : l'atteinte auto-immune et l'atteinte neurodégénérative. Si la première est à l'origine des poussées, la dernière serait responsable de la progression soutenue de la maladie. Dans le vaste panorama clinique de la SEP, la phase en poussées et rémissions, qu'elle soit suivie par une phase progressive ou non, émerge en littérature comme seule période dont l'évolution clinique est influencée par les caractéristiques démographiques (âge, genre) et cliniques (p.ex. taux de poussées les premiers 2 ans de maladie, intervalle entre les 2 premiers épisodes) du patient et comme seule cible des thérapies actuelles. Ces attributs rendent la population SEP RR un sujet d'étude particulièrement précieux.

De nombreux auteurs[25, 26, 39] se sont intéressés à cette population en incluant dans leur analyse les patients avec début de maladie par poussées et rémissions, indépendamment du type d'évolution successive (SEP RR ou SEP SP). En cas de SEP SP leur attention se focalise, bien entendu, sur le décours clinique pré-progressif. Or, ce n'est pas une banalité de rappeler que la dégénérescence neuronale, potentielle responsable du passage en phase progressive, évolue dans ses stades initiaux à un niveau infraclinique et que la définition du terme 'progression' varie dans les études[4]. Tout cela rend la limite entre la phase en poussées-rémissions et la phase progressive approximative et probablement observateur-dépendante. D'un point de vue physiopathologique, il est donc plausible que l'inclusion de patients SEP SP, même si soigneusement 'nettoyés' de leur phase progressive, 'salit' les populations étudiées par ces auteurs, présumées atteintes uniquement du processus auto-inflammatoire, par des sujets atteints également de dégénérescence neuronale. Il en découlerait un possible biais des résultats des études.

La nouveauté de notre recherche a été de sélectionner les patients avec un diagnostic de SEP RR au moment de la fermeture de la base pour l'analyse, ce qui a permis l'exclusion complète des patients SEP SP, le but étant d'inclure des patients en phase purement auto-inflammatoire et non neurodégénérative.

Dans la littérature on retrouve souvent les termes 'évolution précoce' et 'évolution tardive' ou 'court terme' et long terme', utilisés avec une signification ambivalente. Pour la plupart des auteurs, ils se réfèrent à l'évolution du handicap neurologique selon l'échelle EDSS, où le court terme est généralement défini par les scores entre 0 et 4.0, tandis que le long terme par les scores supérieurs à 4.0. Des risques se cachent derrière cette définition, notamment en ce qui

concerne la définition du long terme : le poids de l'atteinte à la déambulation sur la cotation avec l'échelle EDSS augmente progressivement entre les scores 4.0 et 5.5 pour devenir en suite la seule déterminante du score. Les lésions neurologiques qui ne touchent pas à cette fonction (p.ex. atteintes des fonctions cognitives, atteintes visuelles) ont donc peu d'influence sur l'évolution tardive de la SEP, à cause de la définition même. Nous préférons pourtant utiliser la signification littérale du terme 'long terme' qui exprime un concept de temporalité. Plus précisément pour nous, le terme 'long terme' signifie alors un intervalle de 10 ans depuis le début de la maladie, sachant que cette durée est limitée par notre collectif et reste relativement courte. Il est important de ne pas oublier que les patients RR évoluent longtemps avant de passer en phase progressive (15-25 ans)[25, 26, 38], justifiant alors clairement une telle définition.

De plus, nous avons choisi de tester l'influence de nos variables sur l'évolution du déficit neurologique en prenant le score EDSS4.0 comme end-point. Cette valeur est définie par une atteinte sévère d'un système fonctionnel (ou par des atteintes légères à modérées simultanées de plusieurs systèmes) avec un périmètre de marche qui n'est plus illimité. Chaque type d'atteinte neurologique a donc le même degré d'influence sur ce score, contrairement à ceux qui sont plus élevés (définis principalement par l'atteinte déambulatoire). Dans notre collectif seulement 46 patients (13.18%) ont atteint le seuil du score EDSS4. Ceci trouve une explication partielle dans les données de certaines études épidémiologiques[25, 46], qui montrent que les patients SEP RR convertissent en SEP SP à un score EDSS moyen de 2.9 (ET 0.047 ; DS 1.06). Par le fait que notre étude s'intéresse sélectivement aux patients SEP RR en excluant tout patient passé en phase SP, on peut présumer qu'une partie considérable de patients sort de l'horizon de l'étude à un score EDSS<4 et que seulement une minorité d'entre eux atteint les stades plus avancés de l'échelle.

4.1 Est-ce que le nombre et/ou la fréquence des poussées initiales affecte l'évolution du handicap neurologique ?

Tremlett et al. [39] en utilisant notre même définition chronologique trouvent que les poussées des premiers 5 ans augmentent la probabilité d'atteindre un score EDSS6 à court terme (<5 ans ; RR=1.48), à moyen terme (5-10 ans ; RR=1.25) mais seulement légèrement à long terme (>10ans ; RR=1.10). Ils concluent que l'impact des poussées diminue avec le temps pour devenir très faible au-delà de 10 ans d'évolution. Nos résultats, au contraire, montrent que l'effet des poussées des premiers 2 ans est significatif non seulement à court (5 ans) mais

aussi à long terme (10 ans ; $P=0.016$). Cette différence peut être expliquée par la population étudiée (SEP à début RR versus diagnostic de SEP RR à la fermeture de la base), par la valeur cible du score EDSS (EDSS6 versus EDSS4), et par le pouvoir d'analyse de l'étude (inclusion de 2477 versus 349 patients ; suivi moyen de 15.1 ans (SD 9.10) versus 8 ans (SD 4.77)). Selon notre étude, en outre, un intervalle libre entre le premier et le deuxième épisode bref (≤ 12 versus $>12-36$ versus >36 , Log Rank $P=0.008$) était aussi associé à une plus haute probabilité de progression du déficit permanent vers un score EDSS4. Nos résultats confirment la conclusion des grandes études rétrospectives [23, 26, 38].

En résumé, le degré d'activité inflammatoire des premières années de maladie a des répercussions à la fois précoces et tardives sur le handicap permanent.

4.2 Est-ce que le site anatomique des poussées influence l'évolution du handicap neurologique ?

Une étude américaine[40] a associé une primo-manifestation motrice à une plus haute incidence de SEP maligne (obtention d'un score EDSS6 dans les premiers 5 ans), tandis que la névrite optique aurait un effet protecteur. Or, un score EDSS6 correspond à la nécessité d'un support unilatéral à la marche, donc par définition est plus sensible pour des atteintes qui lèsent la capacité déambulatoire. C'est le cas des lésions motrices, ce n'est pas le cas des lésions visuelles. Nos résultats, par contre, indiquent que difficilement l'évolution de la maladie peut être prédite à partir de la simple observation du site de primo-manifestation. Nous avons observé une évolution analogue entre patients débutant avec une NO et ceux avec une autre symptomatologie initiale (Log Rank $P=0.370$). Soutenant cette constatation, une analyse multi-variée hollandaise[52], s'occupant cette fois des patients avec une SEP bénigne (score EDSS ≤ 3 à 10 ans d'évolution) n'a trouvé aucune association entre symptômes inauguraux et chance d'évolution bénigne.

Notre hypothèse est que l'ensemble des poussées plutôt que la simple manifestation inaugurale peut jouer un rôle dans la constitution du déficit permanent. C'est ce qu'on a voulu tester avec la comparaison, en termes de développement de déficit permanent, entre les patients avec un décours caractérisé uniquement par des épisodes de NO et les patients qui, après une première poussée de NO, développaient d'autres types d'atteintes. Même s'il existe une tendance à une meilleure évolution à long terme pour les patients avec une histoire de poussées exclusivement visuelles, le collectif était malheureusement trop petit pour donner des résultats conséquents (ces données ne sont pas présentées).

Cette même intuition a poussé Bennetto et al.[21] à chercher une corrélation entre site anatomique de l'ensemble des poussées aiguës et voie lésée en cas de déficit permanent. Ils ont trouvé qu'une histoire de poussées à prévalence sensorielle et visuelle (voies afférentes) s'associe au déficit permanent touchant ces mêmes voies neurologiques. Inversement, les voies motrices et cérébelleuses (voies efférentes) semblent avoir une résistance aux épisodes inflammatoires.

En résumé, le siège de la première poussée n'a pas d'influence sur la progression successive du handicap. D'autres auteurs, en élargissant l'intérêt à l'ensemble des poussées, ont déclaré que le binôme site de poussées-type de déficit permanent existe mais touche uniquement les voies afférentes.

4.2 Quand faut-il instaurer un traitement de fond ?

Selon notre étude l'âge ne peut pas être utilisé comme critère discriminatif pour l'introduction d'une thérapie immunomodulatrice. Les patients qui commencent le traitement à un jeune âge (≤ 35 ans) et ceux plus âgés (> 35) montraient exactement la même courbe d'évolution. Ainsi, après 5 ans de maladie, 11.1% des patients de < 35 ans et 9.5% de > 35 ans avaient atteint un score EDSS4 ou plus ($P=0.945$).

Pour aller plus en profondeur on s'est demandé si le moment d'introduction du traitement, indépendamment de l'âge du patient, peut jouer un rôle dans l'évolution du déficit neurologique. Des preuves de la littérature récente montrent les bénéfices d'une instauration précoce des DMTs, le rationnel étant de traiter précocement pour freiner le processus inflammatoire débutant et ainsi éviter les atteintes axono-neuronales précoces liées à l'inflammation. L'introduction du traitement déjà au stade SCI a été démontré efficace pour différer la progression en SEP définitive. Malheureusement il n'y a pas suffisamment de recul pour pouvoir juger sur un éventuel effet sur la progression du déficit neurologique permanent à long terme[53]. Inversement nos données montrent que l'évolution serait plus favorable avec un début de traitement tardif ($P=0.032$). Ce résultat paradoxal n'est pas dénué d'intérêt même s'il est à interpréter sous réserve de deux sources de biais possibles. Premièrement, un traitement répond à des besoins de soin, donc le choix d'établissement d'un schéma thérapeutique est dicté par la clinique du patient. Ceci dit, on peut bien s'imaginer qu'un patient subissant une détérioration rapide de son état neurologique va avoir un accès aux médicaments plus précocement qu'un patient avec évolution lente (biais de participation). Deuxièmement, un biais de suivi pourrait intervenir : d'un côté le patient traité va avoir un

suivi en clinique structuré, avec des visites médicales comportant une évaluation du score EDSS à intervalles réguliers. D'un autre côté, chez le patient non traité, le suivi sera plus aléatoire et fortement dépendant de la volonté du patient. Le risque qu'une évolution du score EDSS soit sous-évaluée est sensiblement plus élevée chez le groupe des patients non traités.

Ce résultat biaisé souligne l'importance d'études randomisées en double aveugle lors d'évaluation de l'efficacité des thérapies, mais il nous permet de tirer des observations intéressantes. Le fait que des patients avec traitement tardif (>36 mois après les premières symptômes) ont une faible évolution du handicap neurologique est un fort argument contre le traitement global de tout patient, compte tenu des effets indésirables et des coûts considérables des DMTs. Selon les recommandations actuelles pour le traitement des SCI, l'introduction de substances thérapeutiques est justifiée uniquement chez les patients à 'haut risque' d'évolution vers une SEP définitive. Ce risque peut être estimé par l'activité inflammatoire initiale, à travers du nombre de lésions T2 en IRM (p. ex. ≥ 9).[54].

En résumé, il y a des arguments pour l'introduction rapide des DMTs uniquement chez les patients à fort niveau d'activité inflammatoire initiale, mais l'âge du patient ne peut pas être utilisé comme critère discriminatif.

4.3 Conclusions

L'hétérogénéité qui caractérise la SEP doit être reconduite à l'intervention et la combinaison de deux phénomènes physiopathologiques distincts : l'atteinte auto-inflammatoire et la composante neurodégénérative. La première est à la base des poussées aiguës, la deuxième est à l'origine de la progression soutenue du déficit. La première lèse de façon permanente principalement les voies afférentes sensorielles et visuelles, la deuxième intéresse avant tout les voies motrices cortico-spinales. La première est ciblée de manière efficace par les médicaments immunomodulateurs, la deuxième est malheureusement encore dépourvue de traitement. Les deux semblent parcourir des routes parallèles, indépendantes l'une de l'autre. Les deux doivent de ce fait être analysées séparément.

L'activité inflammatoire précoce mais non le site de primo-manifestation influencent la progression du déficit neurologique permanent, dans l'immédiat et à distance. Le niveau d'activité de la maladie est décelable déjà dans les premières années par des indices, comme le taux d'épisodes pendant les deux premières années et l'intervalle entre les deux premières poussées. Ces indices devraient être utilisés pour l'individuation et le traitement précoce des

patients à risque. Les informations de l'IRM, qui ne sont pas pris en compte par notre analyse et qui sont plus sensibles que la clinique dans la détection de la charge inflammatoire, doivent aussi faire partie des éléments en faveur ou en défaveur à l'introduction du traitement.

En contraste avec de nombreux auteurs, nos résultats indiquent que l'effet des poussées des premiers deux ans ne se perd pas dans le temps, et reste significatif après 10 ans de suivi. Leurs conclusions sont probablement le fruit du design des différentes études : ils visent comme endpoint l'obtention de scores EDSS de la partie haute de l'échelle, principalement dépendants du déficit déambulatoire. Ainsi faisant, les conséquences des poussées sensitivo-visuelles, deviennent presque indétectables une fois que le phénomène de dégénérescence neuronale prend place avec ses atteintes progressives sur le système locomoteur.

Prudence est de mise en tirant des conclusions à partir de cette échelle dans laquelle on attribue arbitrairement un poids spécifique aux différents déficits neurologiques. Certes, une déambulation déficitaire, un alitement sont des handicaps très invalidants, mais une perte quasi-total de la vision ou un déficit cognitif sévère peuvent être tout autant mal vécus par le patient et ses proches et avoir d'importantes répercussions fonctionnelles. Ces éléments renforcent une faiblesse et les limites bien reconnues, qui consistent en l'inégalité d'importance des différents déficits neurologiques pour la cotation avec le système EDSS. Nous suggérons d'introduire dans les futures études des moyens pour rééquilibrer l'échelle EDSS, avec une distribution équitable des poids donnés à chaque type de déficit. Ce qui n'a que partiellement été atteint avec l'utilisation du MSFC[55] essentiellement dans les tests thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1221-31.
2. Thompson, A.J., et al., *WHO/MSIF: Atlas of MS: multiple sclerosis resources across the world*. Multiple Sclerosis, 2008. **14**: p. S153-S153.
3. Wingerchuk, D.M., *Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression*. Ther Adv Neurol Disord, 2012. **5**(1): p. 13-22.
4. Ebers, G., *Disease evolution in multiple sclerosis*. J Neurol, 2006. **253**(Suppl. 6): vi3–vi8.
5. Beer, S. and J. Kesselring, *High prevalence of multiple sclerosis in Switzerland*. Neuroepidemiology, 1994. **13**(1-2): p. 14-8.
6. Kobelt, G., et al., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland*. Eur J Health Econ, 2006. **7** Suppl 2: p. S86-95.
7. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol, 2000. **47**(6): p. 707-17.
8. Noseworthy, J.H., et al., *Multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(13): p. 938-52.
9. Hohlfeld, R., *Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives*. Brain, 1997. **120** (Pt 5): p. 865-916.
10. Conway DS, C.J., *Mechanisms of disabilities accumulation in multiple sclerosis*. Nature Review Neurology, 2010. **6**.
11. Confavreux, C. and S. Vukusic, *Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy*. Curr Opin Neurol, 2002. **15**(3): p. 257-66.
12. Barres, B.A. and M.C. Raff, *Proliferation of oligodendrocyte precursor cells depends on electrical activity in axons*. Nature, 1993. **361**(6409): p. 258-60.
13. Wilkins, A., S. Chandran, and A. Compston, *A role for oligodendrocyte-derived IGF-1 in trophic support of cortical neurons*. Glia, 2001. **36**(1): p. 48-57.
14. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005. **58**(6): p. 840-6.
15. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
16. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 121-7.
17. Schumacker, G.A., et al., *Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **122**: p. 552-68.
18. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.
19. Thompson, A.J., et al., *Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration*. Neurology, 1992. **42**(1): p. 60-3.
20. Confavreux, C. and S. Vukusic, *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*. Brain, 2006. **129**(Pt 3): p. 606-16.
21. Bennetto, L., et al., *The relationship between relapse, impairment and disability in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2011. **17**(10): p. 1218-24.
22. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *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): p. 907-11.
23. Leray, E., et al., *Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis*. Brain, 2010. **133**(Pt 7): p. 1900-13.
24. Confavreux, C., et al., *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(20): p. 1430-8.
25. Scalfari, A., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability*. Brain, 2010. **133**(Pt 7): p. 1914-29.

26. Confavreux, C., S. Vukusic, and P. Adeleine, *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process*. Brain, 2003. **126**(Pt 4): p. 770-82.
27. Kurtzke, J.F., *A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis*. Neurology, 1955. **5**(8): p. 580-3.
28. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
29. Noseworthy, J.H., et al., *Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group*. Neurology, 1990. **40**(6): p. 971-5.
30. Hobart, J., J. Freeman, and A. Thompson, *Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition*. Brain, 2000. **123** (Pt 5): p. 1027-40.
31. Barnes, D., et al., *Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis*. Lancet, 1997. **349**(9056): p. 902-6.
32. Martinelli, V., et al., *A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS*. Neurology, 2009. **73**(22): p. 1842-8.
33. PRISMS, *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**(9139): p. 1498-504.
34. Kappos, L., et al., *Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study*. Lancet, 2007. **370**(9585): p. 389-97.
35. Katrych, O., et al., *Disease-modifying agents in the treatment of multiple sclerosis: a review of long-term outcomes*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009. **8**(6): p. 512-9.
36. Rudick, R.A., et al., *Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up*. Arch Neurol, 2010. **67**(11): p. 1329-35.
37. Kinkel, R.P., et al., *Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance*. Arch Neurol, 2012. **69**(2): p. 183-90.
38. Debouverie, M., et al., *Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort*. Eur J Neurol, 2008. **15**(9): p. 916-21.
39. Tremlett, H., et al., *Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time*. Neurology, 2009. **73**(20): p. 1616-23.
40. Gholipour, T., et al., *Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis*. Neurology, 2011. **76**(23): p. 1996-2001.
41. Casserly, C. and G.C. Ebers, *Relapses do not matter in relation to long-term disability: yes*. Mult Scler, 2011. **17**(12): p. 1412-4.
42. Hutchinson, M., *Relapses do not matter in relation to long-term disability: commentary*. Mult Scler, 2011. **17**(12): p. 1417.
43. Lublin, F.D., *Relapses do not matter in relation to long-term disability: no (they do)*. Mult Scler, 2011. **17**(12): p. 1415-6.
44. Marrie, R.A. and G. Cutter, *Relapses in multiple sclerosis: important or not?* Neurology, 2009. **73**(20): p. 1612-3.
45. Wingerchuk, D.M., et al., *The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1107-14.
46. Kremenutzky, M., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease*. Brain, 2006. **129**(Pt 3): p. 584-94.
47. Kappos, L., *[Multiple sclerosis: diagnostic procedures and current therapeutic developments]*. Schweiz Med Wochenschr, 1995. **125**(25): p. 1251-63.
48. Lublin, F.D., M. Baier, and G. Cutter, *Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis*. Neurology, 2003. **61**(11): p. 1528-32.
49. Hirst, C., et al., *Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis*. J Neurol, 2008. **255**(2): p. 280-7.

50. Ramsaransing, G., et al., *Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review*. *Mult Scler*, 2001. **7**(5): p. 345-7.
51. Deen, S., et al., *Predictors of the location of multiple sclerosis relapse*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. **79**(10): p. 1190-3.
52. Ramsaransing, G.S. and J. De Keyser, *Predictive value of clinical characteristics for 'benign' multiple sclerosis*. *Eur J Neurol*, 2007. **14**(8): p. 885-9.
53. Doggrell, S.A., *Good results for early treatment of clinically isolated syndrome prior to multiple sclerosis with interferon beta-1b and glatiramer group*. *Expert Opin Pharmacother*, 2010. **11**(7): p. 1225-30.
54. Fazekas, F., et al., *Decision-making for and impact of early immunomodulatory treatment: the Austrian Clinically Isolated Syndrome Study (ACISS)*. *Eur J Neurol*, 2010. **17**(6): p. 852-60.
55. Cutter, G.R., et al., *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure*. *Brain*, 1999. **122** (Pt 5): p. 871-82.