

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-125

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Neurologie

par

Flora LEJEUNE

Née à Angers le 04 octobre 1990

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2019

Mise au point d'un score prédictif de la sévérité des poussées de Sclérose en plaques.

Président : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directeur de thèse : Docteur Laure MICHEL

MEMBRES DU JURY

Président du jury : Monsieur le Professeur David-Axel Laplaud

Directrice de thèse : Madame le Docteur Laure Michel

Monsieur le Professeur Gilles Edan

Madame le Docteur Sandrine Wiertelwski

Madame le Professeur Emmanuelle Leray

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Laure Michel, merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail. Tes conseils avisés et ta disponibilité auront été d'une aide précieuse pendant ces deux années.

A Monsieur le Professeur David-Axel Laplaud, tu me fais l'honneur de présider ce jury de thèse, merci pour ton implication et tes conseils tout au long de ce projet.

A Madame le Docteur Sandrine Wiertlewski, pour avoir accepté de juger ce travail, pour ton aide au cours de ce projet et pour ta bienveillance et ta disponibilité hors norme tout au long de ces années d'internat, je te remercie sincèrement.

A Monsieur le Professeur Gilles Edan, pour la pertinence de vos remarques qui ont contribué à l'amélioration de ce projet et pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Emmanuelle Leray, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Yohann Foucher et Arthur Chatton, pour votre expertise statistique et votre disponibilité durant ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Fabienne Le Frère et Natacha Jousset, merci de m'avoir apporté votre aide et votre temps pour le recueil des données. Je remercie également l'ensemble des neurologues qui ont participé à cette étude, notamment pour la pertinence de leurs remarques lors de la rédaction de l'article.

A l'ensemble des médecins du service de neurologie de Nantes et de la Roche sur Yon mais également au service des explorations fonctionnelles et à l'équipe de neuroradiologie du CHU de Nantes, merci de m'avoir encadrée tout au long de mon internat.

Aux équipes paramédicales des différents services que j'ai fréquentés, merci pour votre bienveillance et vos salles de repos toujours bien fournies.

A tous mes co-internes de neurologie et d'ailleurs, travailler à vos côtés a été un vrai plaisir, merci pour votre bonne humeur et votre humour.

A Antoine, Arthur et Donatienne, « la fine équipe des premiers semestres », merci d'avoir été là lors de mes débuts en neurologie, pour le meilleur comme pour le pire.

A Mathilde, pour ton dynamisme et ta joie de vivre, au travail comme en dehors.

A Sarah et Morgane pour ces bons moments passés avec vous pendant le M2.

A Juliette, Anne-Laure, Damien, Marjorie, Camille, Margaux et à tous mes amis de médecine, merci pour ces belles années d'externat.

A la team « Yonnaise », merci pour vos encouragements et l'intérêt que vous portez à mon travail.

A mes parents, merci pour votre amour inconditionnel qui m'a permis de grandir et d'évoluer avec sérénité. Vous me soutenez depuis toutes ces années et m'aidez dans mes choix. Papa, tu m'as transmis très tôt ta passion pour la médecine et je suis heureuse de pouvoir partager cela et bien d'autre chose avec toi. Maman, merci d'être là pour me rappeler qu'il n'y a pas que la médecine dans la vie, pour ton oreille attentive en toutes circonstances.

A mon frère Pierre et ma sœur Inès, pour nos discussions animées qui permettent de décompresser et pour votre amour depuis toujours.

A mes grands-parents, Nelly, Marie-Odile et Christian, merci pour votre bienveillance et vos encouragements, pour l'intérêt que vous portez à mes études et à mon travail.

A Kacky et à Brigitte, à François, Mariem, Chaïma et Sofia, à Renée merci pour votre soutien, votre écoute et toutes vos gentilles attentions depuis le début de mes études.

A, Charlotte, pour tes sourires et tes éclats de rires qui me font très vite oublier le travail et l'hôpital.

A toi Benoît, pour ta patience et ton optimisme en toutes circonstances, pour ton soutien et ton amour depuis toutes ces années et pour le bonheur et le réconfort que tu m'apportes au quotidien.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
1 La Sclérose en plaques	11
2 Histoire naturelle de la SEP	15
2.1 Les différentes formes cliniques	15
2.2 Histoire naturelle	17
2.3 Facteurs pronostiques	20
2.4 Phénotype de la poussée de SEP	25
2.5 Traitement des poussées de SEP	28
3 Rationnel et objectif de l'étude.....	30
ARTICLE	31
DISCUSSION.....	48
1 Résultats principaux.....	49
2 Sélection des différents phénotypes de poussée	51
3 Comparaison des deux cohortes	52
4 Résultats du modèle prédictif	54
4.1 Variables retenues.....	54
4.2 Variables non retenues.....	56
5 Limites de l'étude	59
5.1 Limites liées aux cohortes	59
5.2 Limites liées à la description phénotypique des poussées	60
5.3 Limites liées à la définition du critère de jugement principal	61
5.4 Limites liées à l'absence de marqueurs radiologiques.....	61
6 Application dans la pratique clinique quotidienne.....	62
7 Conclusion et Perspectives	64
BIBLIOGRAPHIE.....	65
ANNEXES.....	76

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Prévalence mondiale de la SEP.	12
Figure 2. Les différentes formes de SEP ; Nouvelle classification..	16
Figure 3. Score EDSS.	17
Figure 4. Evolution de la maladie en 2 phases indépendantes	19
Figure 5. Flowchart. Patients from COPOUSEP trial for learning and internal validation.	38
Figure 6. Flowchart. Patients from Bordeaux University Hospital for external validation.	38
Figure 7. Illustration of free web application.....	41
Figure 8. Prognostic capacities of the model according to the external (BUH cohort) data set. a) Discriminating capacities.	42
Figure 9 Prognostic capacities of the model according to the external (BUH cohort) data set. b) Calibration capacities.	42
Figure 10. First clinical case	43
Figure 11. Second clinical case	43
Figure 12. Répartition du phénotype des poussées dans la cohorte d'apprentissage (COPOUSEP) et dans la cohorte de validation externe (BUH).	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Patients' characteristics and relapse phenotypes according to the learning (COPOUSEP trial) and external (BUH cohort) data sets.	39
Tableau 2. Patient's characteristics and relapse phenotypes in the learning (COPOUSEP trial) data set according to disability worsening.....	40
Tableau 3. Comparaison des phénotypes des poussées avec d'autres études.....	52
Tableau 4. Capacités pronostiques du modèle pour un seuil à 50%, dans la cohorte d'apprentissage (COPOUSEP) et dans la cohorte de validation (BUH).....	63

ABRÉVIATIONS

AUC : Area Under the Curve

BUH : Bordeaux University Hospital

CI : Confidence Interval

CMH : Complexe majeur d'Histocompatibilité

DMT : Disease Modifying Therapy

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECTRIMS : European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disease Severity Score

Gd+ : Prise de gadolinium

HLA : Human Leukocyte Antigen

IgG : Immunoglobuline G

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalorachidien

MRI : Magnetic Resonance Imaging

MS : Multiple Sclerosis

NEDA : No Evidence of Disease Activity

NfH : Neurofilament Heavy

NfL : Neurofilament Light

OR : Odd Ratio

PP : Primaire Progressive

RR : Récurrente-Rémittente

RRMS : Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

SEP : Sclérose en Plaques

SEP-CD : Sclérose en Plaques Cliniquement Définie

SCI : Syndrome Cliniquement Isolé

SNC : Système Nerveux Central

SP : Secondairement Progressive

UCCA : Upper Cervical Cord Cross-sectional Area

INTRODUCTION

Les récits de légendes norvégiennes du XIII^{ème} siècle recèlent plusieurs histoires de jeunes femmes ayant présenté des signes neurologiques variés évoluant vers la rémission en quelques semaines, volontiers attribuée à une guérison miraculeuse. Ainsi une jeune islandaise prénommée Halla aurait présenté des symptômes à type de cécité, dysarthrie et troubles de la marche, spontanément résolutifs en une semaine. Le cas sera rapporté par Poser pour argumenter sa théorie « viking » de la Sclérose en plaques (SEP) (1) (Annexe 1).

Lors de ses leçons du mardi, Jean-Martin Charcot fournit une description neuropathologique détaillée de la maladie qu'il définit comme une affection inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC). Il décrit le tremblement d'intention ainsi que de nombreux autres symptômes neurologiques et met déjà en garde ses élèves sur la grande diversité de cette pathologie : "votre malade réunit peut-être en lui la pathologie nerveuse tout entière" (2,3).

Aujourd'hui, malgré des avancées considérables dans l'approche diagnostique et thérapeutique, la question du pronostic individuel reste complexe. Le handicap et son évolution sont difficiles à anticiper car la maladie est très hétérogène. La sévérité des poussées de SEP et le risque de séquelles associées sont en effet extrêmement variables. La prise en charge des poussées selon leur degré de sévérité n'est actuellement pas codifiée. Des marqueurs cliniques fiables sont nécessaires pour évaluer la sévérité d'une poussée, prédire le risque de séquelles à court et moyen terme et contribuer à une prise en charge thérapeutique personnalisée de chaque patient.

1 LA SCLEROSE EN PLAQUES

La SEP est une maladie inflammatoire chronique invalidante du SNC. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments (cliniques, biologiques et radiologiques) qui traduisent la dissémination temporelle et spatiale de l'inflammation dans le SNC. Les progrès de l'imagerie cérébrale permettent désormais un diagnostic souvent plus précoce, dès les premiers signes de la maladie (4).

Cette affection débute le plus souvent entre 20 et 40 ans et touche préférentiellement les femmes avec un ratio entre 2/1 et 3/1 (5,6). La SEP représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune (7) et constitue ainsi un enjeu majeur de santé publique. Le taux de mortalité est comparable à celui de la population générale lors des 20 premières années de la maladie. Cependant, il a été montré que l'espérance de vie des patients atteints de SEP était réduite de 6 à 7 ans (8). La prévalence de la SEP est très hétérogène à l'échelle mondiale et semble corrélée à un gradient de latitude (9,10). Plus on se rapproche de la latitude 59° nord, plus la prévalence de la maladie est élevée avec plus de 100 cas pour 100000 habitants en Amérique du Nord et en Europe contre seulement 2 cas pour 100000 habitants en Asie et en Afrique sub-saharienne (6) (Figure 1).

En France, la SEP concerne plus de 110 000 personnes et représente 5 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. La prévalence est estimée à 150 pour 100 000 habitants et l'incidence varie entre 6,1 et 11,0 pour 100 000 habitants (11). L'existence d'un gradient nord-sud est moins évidente à l'échelle nationale toutefois la prévalence de la maladie reste particulièrement marquée dans les régions du Nord-Est de la France (12,13).

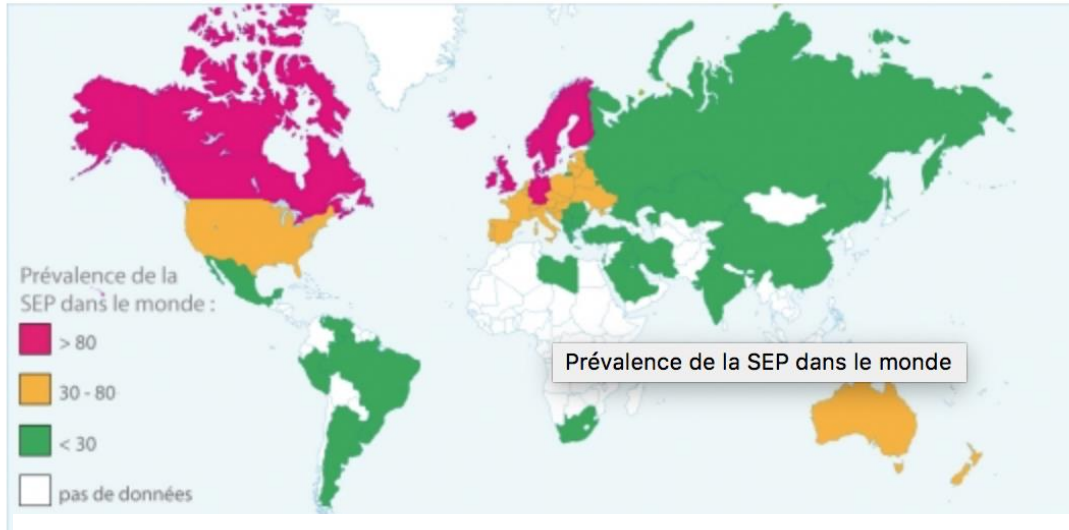


Figure 1. Prévalence mondiale de la SEP. D'après le site de l'ARSEP.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la SEP restent encore énigmatiques. Le modèle privilégié à l'heure actuelle est celui d'une pathologie auto-immune faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux prédisposant.

L'existence d'une susceptibilité génétique a été mise en évidence à partir de larges cohortes épidémiologiques. Il a été montré que le risque de développer une SEP chez les apparentés d'un sujet atteint augmente avec le pourcentage de concordance génétique (14–16). Les études pangénomiques ont permis d'identifier plus d'une centaine de gènes associés à un risque accru de développer la maladie, en particulier des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (17).

La génétique ne permet toutefois pas d'expliquer à elle seule la survenue de la maladie comme l'atteste l'absence de concordance complète chez les jumeaux monozygotes qui partagent pourtant 100% de leur matériel génétique. Le degré de corrélation est d'environ 25% chez les jumeaux monozygotes et de 5% chez les jumeaux dizygotes (18).

Les études des migrations de population suggèrent l'intervention de facteurs environnementaux dès l'enfance. En effet, la migration depuis une zone de faible prévalence vers une zone de prévalence élevée augmente le risque de survenue d'une SEP, en particulier lorsque la migration a lieu avant l'âge de 15 ans (19,20). Les travaux menés au cours de ces dernières années mettent en cause plusieurs facteurs de risque (6,21) .

Parmi les nombreux facteurs infectieux suspectés, le virus d'Epstein-Barr (EBV) est celui qui présente les preuves les plus solides d'une association avec la SEP (22). Plus de 99% des patients atteints de SEP sont séropositifs pour l'EBV (23). A l'inverse, le risque de développer la maladie est extrêmement faible chez les patients séronégatifs mais il augmente considérablement après une séroconversion (24).

L'influence du climat sur le risque de survenue d'une SEP est depuis longtemps suspectée et pourrait expliquer la répartition de la maladie selon un gradient de latitude nord-sud. Dans plusieurs travaux, la prévalence de la SEP est dépendante du taux d'ensoleillement et du taux de vitamine D sérique (25–27). Il a également été montré que le risque de SEP est inversement proportionnel au temps passé à l'extérieur pendant l'enfance et l'adolescence (28). Toutefois, dans l'étude SOLAR la supplémentation en vitamine D versus placebo, en complément d'un traitement par interféron β -1a n'était pas associée à une augmentation significative du nombre de patients sans évolution clinique ni radiologique à 1 an (communication orale présentée en 2016 au congrès de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS).

Le tabagisme actif est associé à une incidence plus élevée de SEP, indépendamment de la durée et de l'intensité de l'exposition (22,29,30). Une évolution plus rapide vers une forme secondairement progressive a également été rapportée (31,32).

Plusieurs études ont montré une association significative entre l'existence d'un surpoids pendant l'enfance et l'adolescence et le risque de développer une SEP à l'âge adulte (33,34). D'autres travaux ont permis d'identifier une forte interaction entre certains gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et des facteurs environnementaux. Ainsi, chez les patients porteurs d'un génotype à risque (HLA-DRB1*15 positif et HLA-A*02 négatif), l'obésité (indice de masse corporelle > 27) et le tabagisme actif augmentent le risque de développer une SEP (risque multiplié par 15 en cas d'obésité et par 13,5 pour le tabagisme) (35,36).

Les deux dernières décennies ont été marquées par des avancées considérables dans la prise en charge thérapeutique de la SEP. Les neurologues ont désormais à leur disposition tout un éventail de traitements, susceptibles de modifier le cours évolutif de la maladie. Ces

thérapeutiques agissent principalement sur l'inflammation focale et concernent presque exclusivement les formes rémittentes de la maladie. Ils sont classés en immunomodulateurs et immunosuppresseurs, selon leur impact sur le système immunitaire et la gravité de leurs effets secondaires potentiels. Actuellement, les experts privilégient le plus souvent une stratégie d'escalade thérapeutique avec des molécules d'efficacité croissante selon l'agressivité de la maladie (37). L'évaluation de l'efficacité des traitements repose sur des critères clinico-radiologiques, notamment sur le taux de poussées résiduelles et l'augmentation de la charge lésionnelle à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'objectif commun de ces traitements est d'obtenir l'absence d'activité de la maladie désignée par le terme de NEDA (No Evidence of Disease Activity). Cet outil prend en compte l'absence de nouvelles poussées, d'aggravation du handicap, de nouvelles lésions T2 (rehaussées ou non après injection de gadolinium) et/ou d'atrophie cérébrale en IRM (38).

Toutefois, l'hétérogénéité de la SEP complexifie le choix d'un traitement personnalisé avec le meilleur bénéfice-risque. Cette hétérogénéité de la maladie réside à la fois dans la diversité et la sévérité clinique des poussées mais également dans la variabilité d'évolution à moyen et long terme.

2 HISTOIRE NATURELLE DE LA SEP

2.1 LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES

Quatre formes de SEP ont initialement été décrites par Lublin en 1996 : récurrente-rémittente (RR), primaire progressive (PP), secondairement progressive (SP) et la forme progressive avec poussées (39).

La forme récurrente-rémittente (RR) est la plus fréquente (80 à 85% des cas), elle débute vers l'âge de 30 ans et se caractérise par une alternance d'épisodes de poussées et de phase de rémission (40,41)

La forme secondairement progressive (SP) est l'évolution naturelle de la forme rémittente, elle survient en moyenne 15 à 20 ans après le début des symptômes. Elle concerne environ 65% des patients atteints d'une forme RR. La progression correspond à une aggravation continue et irréversible du handicap sur une période d'au moins 6 mois. Environ 40% des patients avec une forme SP vont continuer à présenter des poussées (42,43).

La forme progressive primaire touche environ 15 à 20% des patients, les premiers symptômes surviennent plus tardivement, en moyenne vers 40 ans et de manière plus insidieuse. Un tableau de paraparésie spastique avec une atteinte vésico-sphinctérienne est le mode de présentation le plus fréquent. Elle affecte plus souvent les hommes et son pronostic est souvent plus péjoratif (44).

Une nouvelle classification a été proposée par Lublin en 2013 (45). Elle est plus précise et plus adaptée à la pratique clinique et aux essais thérapeutiques. Elle distingue le mode évolutif (forme avec poussée ou forme progressive) de l'activité de la maladie (forme active ou non active d'après l'apparition de nouvelles poussées et/ou l'augmentation de la charge lésionnelle à l'IRM). Cette classification donne également une place au syndrome cliniquement isolé (SCI), qui définit la première manifestation neurologique évocatrice de SEP lorsque les critères diagnostiques ne sont pas remplis (Figure 2).

Clinically isolated syndrome	Not active
	Active*
Relapsing-remitting disease	Not active
	Active*
*Activity = clinical relapses and/or MRI (gadolinium-enhancing MRI lesions; new/enlarging T2 lesions).	

<p>Primary progressive (progressive accumulation of disability from onset)</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">Progressive disease</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Secondary progressive (progressive accumulation of disability after an initial relapsing course)</p>	Active* and with progression [#]
	Active* but without progression
	Not active but with progression [#]
	Not active and without progression (stable disease)
*Activity = clinical relapses and/or MRI (gadolinium-enhancing MRI lesions; new/enlarging T2 lesions).	
[#] Progression measured by clinical evaluation at least once yearly.	

Figure 2. Les différentes formes de SEP ; Nouvelle classification.
D'après Lublin F. et al. Neurology. 2014;83:278-86.

2.2 HISTOIRE NATURELLE

L'échelle de Kurtzke

Surveiller l'évolution de la maladie implique de disposer d'outils standardisés pour mesurer le handicap. La plupart des études utilisent l'échelle de Kurtzke. Elle réunit des scores fonctionnels traduisant l'atteinte des différents systèmes neurologiques (fonction pyramidale, cérébelleuse, sensorielle ou sensitive, cérébrale ou mentale, visuelle ou optique, vésico-sphinctérienne) et un score global, appelé EDSS (Expanded Disability Status Scale) (46) (Figure 3). L'EDSS varie de 0 (aucune anomalie neurologique) à 10 (décès lié à la SEP) selon l'importance du handicap (Annexe 2).

Bien qu'il s'agisse de l'échelle de référence en recherche clinique et dans les essais thérapeutiques, elle présente plusieurs limites comme le fait de privilégier le handicap moteur et notamment la marche par rapport à l'atteinte cognitive ou à la fatigue. De plus, il existe une faible reproductibilité inter voir intra-observateur. Cela s'explique par une cotation souvent subjective du périmètre de marche alors qu'un test de marche sur 500 mètres est indispensable pour évaluer précisément la déambulation. D'autre part, l'appréciation des degrés de sévérité de chaque score fonctionnel peut varier d'un examinateur à l'autre. Enfin, il s'agit d'une échelle ordinale et non linéaire. L'augmentation de l'EDSS est plus rapide dans les premiers stades de la maladie alors qu'il existe un effet seuil pour les scores plus élevés. (47).

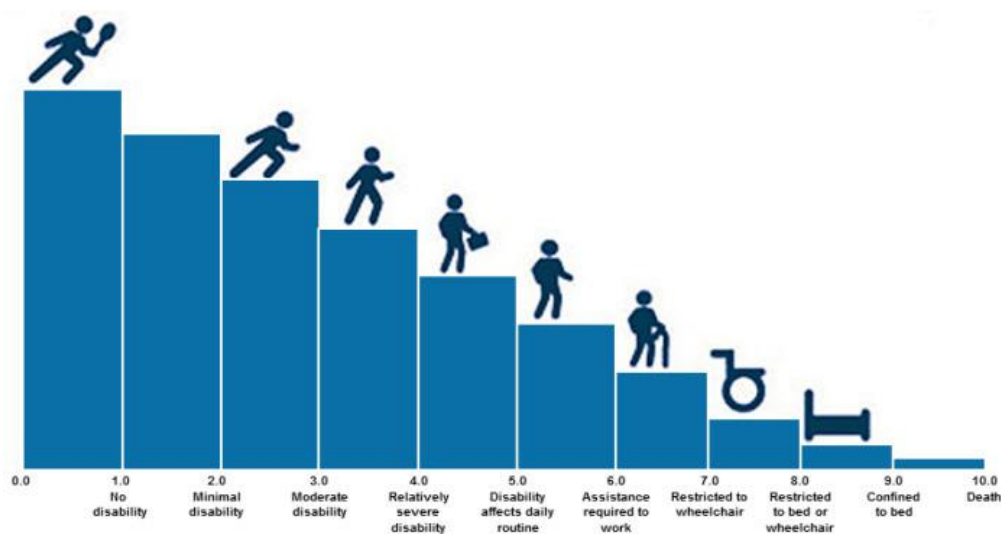


Figure 3. Score EDSS. D'après Kurtzke JF. *Neurology*. 1983;33:1444-1452.

L'étude des grandes cohortes prospectives

L'étude de larges cohortes prospectives a permis de préciser l'évolution générale de la SEP en France (41,42,48–51). Les durées moyennes de suivi étaient comprises entre 11 et 14 ans selon les études. L'âge moyen du début clinique était autour de 30 ans dans la forme rémittente et 40 ans dans la forme primaire progressive. Chez les patients RR, le délai médian avant la survenue d'une limitation définitive du périmètre de marche (EDSS 3 ou 4) était évalué entre 11 et 16 ans. Les délais médians avant le recours à une canne (EDSS 6) puis à un fauteuil roulant (EDSS 7) étaient respectivement de 23 et 33 ans. Environ 50% des patients présentaient une seconde poussée au cours des deux premières années suivant le début clinique de la maladie. Après le premier épisode démyélinisant, 15 à 20% des patients gardaient des séquelles (48). Dans ces cohortes, la moitié des patients était traitée par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Toutefois, on considère que ces traitements n'ont pas eu d'influence sur l'évolution de la maladie car ils ont été instaurés tardivement et sur une courte période par rapport à la durée du suivi.

Une maladie en 2 phases

Ces études ont également montré que les facteurs qui influencent la sévérité du handicap varient au cours de l'évolution de la maladie. Ce constat a permis d'introduire le concept d'une maladie qui évolue en deux phases. Dans l'étude de Leray et al., menée au CHU de Rennes sur plus de 2 000 patients (1609 formes RR), il a été décrit une phase initiale avant l'apparition d'un handicap irréversible (EDSS \leq 3) dont la durée varie selon des facteurs cliniques précoces et une phase secondaire (EDSS $>$ 3), plus programmée et indépendante de l'histoire clinique antérieure (51) (Figure 4). Un âge plus élevé lors des premiers symptômes, le sexe masculin, une première poussée avec un EDSS résiduel \geq 2 et le nombre de poussées lors des deux premières années de la maladie ont été identifiés comme des facteurs de risque indépendants, associés à une évolution plus rapide vers un EDSS 3 lors de la phase initiale de la maladie, dans les formes RR. Lors de la phase secondaire, une conversion précoce en forme secondairement progressive et une première poussée avec un EDSS résiduel \geq 2 étaient les seuls facteurs prédictifs d'une

évolution rapide vers un EDSS 6. La durée de la phase initiale était extrêmement variable (< 3 ans jusqu'à plus de 15 ans), alors que celle de la phase secondaire était comprise entre 6 et 9 ans.

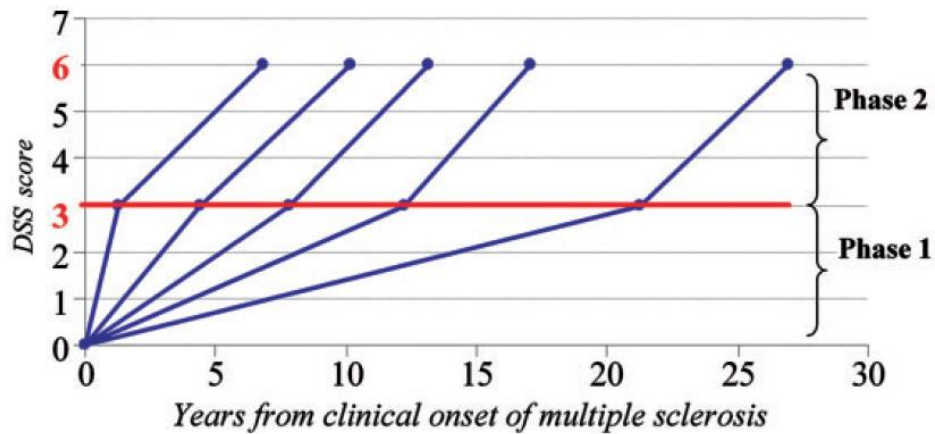


Figure 4. Evolution de la maladie en 2 phases indépendantes. D'après Leray E. et al. *Brain*. 2010;133:1900-13.

De la même façon, Confavreux et al. ont observé que lorsqu'un certain degré de handicap est atteint, les poussées antérieures et celles qui se superposent à la progression de la maladie semblent ne plus influencer l'évolution ultérieure du handicap (48). Ces résultats suggèrent que l'inflammation focale (représentée par les poussées cliniques et les nouvelles lésions T2 en IRM) est un élément pronostique déterminant mais essentiellement lors de la phase initiale de la maladie. Cela renforce l'idée d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique étroite au début de la maladie et souligne la nécessité de traiter précocement.

A l'échelle individuelle, la SEP se caractérise par une grande hétérogénéité dans la sévérité de la maladie. Certaines formes sont dites « bénignes », définies par un EDSS <3 après 10 ou 20 ans d'évolution (52) et d'autres sont particulièrement agressives (fréquence élevée de poussées et aggravation rapide de l'EDSS) (53). Dans la SEP, comme dans toutes les maladies chroniques évolutives, pouvoir prédire précocement l'évolution de la maladie permet d'adapter au plus tôt la prise en charge thérapeutique. Ainsi, l'identification de marqueurs influençant le pronostic est indispensable pour guider le traitement et tenter de retarder l'apparition d'un handicap irréversible.

2.3 FACTEURS PRONOSTIQUES

Il existe plusieurs types de facteurs pronostiques dans la SEP: biologiques, radiologiques et cliniques.

Les facteurs biologiques

1. La présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobuline G (IgG) est le premier biomarqueur identifié et utilisé en routine depuis les années 1980 dans le diagnostic de SEP. En effet, plus de 90% des patients atteints de SEP présentent une synthèse d'immunoglobuline G (IgG) dans le liquide céphalorachidien (LCR) (54). Depuis, plusieurs études ont confirmé leur intérêt pronostique pour prédire le risque de conversion en SEP cliniquement définie (SEP-CD) après un SCI (55–58). Dans une méta-analyse récente regroupant 2685 patients SCI, la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG (69% des cas) multipliait par 10 le risque de développer une SEP-CD et conférait un risque 2 fois plus important d'atteindre un handicap donné (57).
2. La concentration plasmatique en vitamine D a fait l'objet de plusieurs travaux. Une faible concentration plasmatique en vitamine D lors d'un SCI est associée à un risque plus important de conversion en SEP-CD (56). Les résultats d'une étude rétrospective menée sur 122 patients avec une SEP rémittente ont montré une corrélation négative entre le taux sérique de vitamine D et le score EDSS pour un handicap léger à modéré (EDSS<4) (59).
3. Plusieurs études ont suggéré l'intérêt des neurofilaments en tant que marqueur pronostique dans la SEP (60). Ces protéines qui constituent le cytosquelette des axones peuvent être détectées dans le sang et le LCR en cas de lésions du SNC. On distingue au sein de ces neurofilaments les chaînes lourdes (NfH) et les chaînes légères (NfL). Il a été observé une augmentation de la concentration de NfH et de NfL dans le LCR des patients atteints de SEP, témoignant d'un processus neurodégénératif et de lésions axonales (61,62). Dans une série de 67 patients ayant présenté un SCI, la concentration intrathécale en NfH était corrélée au

handicap et à l'aggravation de l'atrophie cérébrale mesurée à l'IRM à 1 an (63). Kuhle et al. ont également montré un taux plus élevé de NfH dans le LCR des patients qui sont en poussée (62). De même, la concentration de NfL dans le LCR semble corrélée au handicap du patient. Disanto et al. ont montré qu'une augmentation du taux sérique de NfL était associée à la conversion rapide en SEP-CD, à l'aggravation du handicap et à l'activité IRM (augmentation du nombre de lésions T2, prise de contraste) (64). Dans l'étude de Salzer et al., menée sur 99 patients SEP, un taux élevé de NfL (>386ng/ml) dans le LCR lors des premiers symptômes, multipliait par 5 le risque de maladie sévère et favorisait une conversion plus rapide en forme SP (65). Enfin, la combinaison de plusieurs biomarqueurs d'atteinte axonale est une piste intéressante. Brettschneider et al., ont montré qu'un taux élevé de protéine Tau et de NfH dans le LCR étaient plus spécifiques pour prédire la conversion en SEP-CD que l'analyse isolée de l'IRM cérébrale (66).

4. Parmi les nombreuses autres molécules à l'étude, la protéine CHI3L1 (Chitinase-3-like protein 1) a été identifiée comme un marqueur pronostique de conversion en SEP-CD à partir d'une analyse protéomique quantitative du LCR de patients SCI (67). CHI3L1 est sécrétée par les astrocytes et la microglie activée, elle n'est pas spécifique de la SEP et est exprimée dans de nombreuses pathologies inflammatoires et tumorales. Une deuxième étude portant sur 814 patients SCI a confirmé ces résultats et a montré qu'un taux de CHI3L1 > 170ng/ml dans le LCR était associé à une diminution de l'intervalle avant la seconde poussée. Le taux de CHI3L1 est également prédictif de l'apparition du handicap (Hazard ratio à 3,8), indépendamment de l'IRM initiale ou de la présence d'une synthèse intrathécale d'Ig (68).
5. Enfin, une étude prospective à partir d'échantillons de LCR de 51 patients SEP a montré que le taux d'oxyde d'azote, un biomarqueur du stress oxydatif probablement impliqué dans les phénomènes neurodégénératifs était corrélé à l'EDSS et aux modifications de l'IRM à 3 ans (69).

Il est nécessaire de standardiser les protocoles de prélèvement et de dosage et d'augmenter les effectifs des cohortes avant de pouvoir utiliser ces biomarqueurs en routine.

Les facteurs radiologiques

Les études de cohortes ont montré l'intérêt de certains marqueurs radiologiques précoces pour prédire l'évolution de la maladie (développement d'une SEP-CD et aggravation du handicap).

1. Chez les patients ayant présentés un SCI, la présence de lésions cérébrales en hypersignal T2 est un facteur de risque de développer une SEP-CD. Environ 60% des patients avec une IRM anormale initialement (lésions périventriculaires, juxtacorticales, sous-tentorielles, lésions prenant le contraste) vont évoluer vers une SEP à 5 ans (70) et 82% 20 ans après le début clinique (71). Sur une cohorte de 140 patients ayant présenté une première poussée, une charge lésionnelle initiale élevée était plus à risque de handicap après une durée moyenne de suivi de 20 ans : l'EDSS 6 était atteint chez 45% des patients avec ≥ 10 lésions, 35% des patients avec 4-9 lésions, 18% avec 1-3 lésions et seulement 6% en l'absence de lésion sur l'IRM initiale. De plus, l'augmentation de la charge lésionnelle T2 au cours des 5 premières années était prédictive du handicap physique à 20 ans (71).
2. Les lésions qui se rehaussent après injection de gadolinium (Gd+) sont aussi un facteur prédictif du handicap. Dans une étude publiée en 2010, un nombre élevé de lésions Gd+ sur l'IRM initiale était associé à des scores EDSS plus élevés à 6 ans (72). Le groupe MAGNIMS (MAGNetic Imaging in Multiple Sclerosis) a montré, dans une méta-analyse regroupant 307 patients que la présence d'une lésion Gd+ était un élément prédictif de la survenue d'une poussée au cours des 6 mois suivants (73)
3. Dans une autre étude publiée en 2002, l'atrophie cérébrale mesurée au cours des 2 premières années de la maladie était prédictive du score EDSS mesuré 8 ans plus tard (74). Lorsqu'elle survient précocement, au cours de la première année après le diagnostic de SCI, l'atrophie cérébrale est un facteur de risque d'évolution en SEP-CD (72). Une étude multicentrique, menée sur 261 patients (dont 18 SCI et 97 RR) a montré que le pourcentage d'atrophie cérébrale et l'augmentation du volume ventriculaire, mesurés au cours des 2 premières

années de la maladie étaient prédictifs du handicap à 10 ans (75). D'autres auteurs soulignent l'importance de certaines mesures régionales, telles que l'atrophie du corps calleux. Kalincik et al., ont ainsi montré que la vitesse d'atrophie du corps calleux sur 6 mois et la charge lésionnelle lors du début clinique étaient des facteurs de risque de conversion en SEP-CD à 2 ans (76). Enfin, il a été montré qu'une charge lésionnelle T1 élevée était associée à une altération des performances attentionnelles (77).

4. La topographie des lésions est également un paramètre à prendre en compte. Dans une étude regroupant 42 patients avec un SCI, suivis pendant une durée moyenne de 9 ans, la présence d'au moins 2 lésions infratentorielles était associée au handicap à long-terme (78). A partir d'une large cohorte de 246 patients avec un SCI, Tintore et al. ont étudié l'influence des lésions infratentorielles (sur une IRM réalisée dans les 3 mois suivant le début clinique) sur l'évolution de la maladie au cours d'un suivi moyen de 8 ans. La présence d'au moins une lésion du tronc cérébral était associée à une augmentation du risque de conversion en SEP-CD et à une augmentation du risque de handicap modéré (EDSS ≥ 3). A l'inverse, la présence d'au moins une lésion cérébelleuse était uniquement prédictive de la survenue d'une 2^{ème} poussée (79).
5. Même si l'interprétation de l'IRM médullaire est plus délicate (difficultés techniques du fait de la petite taille et de la mobilité de la moelle épinière), plusieurs études ont récemment démontré son intérêt diagnostique et pronostique (80–84). La présence de lésions médullaires asymptomatiques lors d'un SCI (non médullaire) augmente en effet le risque de conversion rapide en SEP et multiplie par 5 le risque de handicap à court terme (EDSS ≥ 3 à 2 ans) (80,82). L'atrophie médullaire est un autre marqueur pronostique, retenu dans plusieurs études. Elle se mesure en évaluant la surface de la moelle cervicale haute (UCCA : upper cervical cord cross-sectional area). La mesure de l'UCCA est particulièrement bien corrélée à l'EDSS et peut prédire le handicap à 5 ans (81,83)

Les facteurs cliniques

Parmi les facteurs cliniques, l'âge de début, le sexe, la forme clinique initiale et les caractéristiques des poussées lors des premières années sont relativement bien corrélés à l'évolution de la maladie .

1. Une forme d'emblée progressive est associée à un pronostic plus péjoratif tout comme le passage d'une maladie rémittente à une forme secondairement progressive (85,86). Dans une série de 224 patients suivis sur une durée moyenne de 10 ans, la forme PP multipliait par 2 le risque d'atteindre un EDSS 4 et par 2,5 le risque d'atteindre un EDSS 6 (86). Leray et al. ont montré que la forme PP était associée à une évolution plus rapide vers un handicap modéré à sévère. Sur une durée moyenne de suivi de 13 ans, 56% des patients PP avaient atteint un EDSS 6 contre seulement 29% des patients avec une forme rémittente (51). De plus, dans plusieurs études, un délai court pour atteindre un EDSS 3 ou 4 conditionne la rapidité d'installation d'un handicap plus sévère (EDSS 6, 8 ou 10) (51,87).
2. Un âge de début précoce (< 30 ou 40 ans selon les études) est associé à une progression plus lente du handicap (51,87–93). Dans l'étude de Leray et al., la durée moyenne pour atteindre un score EDSS 3 est de 14 ans lorsque la maladie débute avant 20 ans alors qu'elle est de 3 ans si les premières manifestations apparaissent après 50 ans (51). Toutefois, les patients qui commencent leur maladie plus jeunes sont aussi plus rapidement confrontés aux poussées et au handicap comme cela a été montré dans les formes débutant dans l'enfance (94). Enfin, les poussées sont habituellement plus fréquentes et plus sévères chez les patients jeunes lorsque la maladie est la plus active (95,96).
3. Le sexe masculin est considéré comme un facteur de mauvais pronostic dans la plupart des études (91,97–100). Dans la forme rémittente, il a été constaté une évolution plus rapide vers les scores EDSS 3 et EDSS 6 dans la population masculine (50,51). Ces résultats ne sont toutefois pas reproduits dans toutes les études (88). Runmarker et al. ont montré un effet protecteur du sexe féminin seulement lors des 5 premières années de la maladie (101).

4. Les caractéristiques des poussées lors des premières années de la maladie sont également très informatives. Ainsi, un intervalle court entre les deux premiers épisodes et une récupération incomplète lors de la première poussée prédisent une évolution plus rapide vers un handicap modéré (EDSS 3) à sévère (EDSS 6) (51). Le risque de séquelles après une poussée augmente avec l'âge du patient, le sexe masculin, la sévérité et la durée des symptômes (89,95,102–104).
5. La fréquence des poussées lors des premières années de la maladie est un facteur controversé (41,105). Les résultats d'une méta-analyse sur 27 études ont montré qu'une fréquence élevée de poussées lors des cinq premières années de la maladie n'était pas toujours prédictive d'un mauvais pronostic (88). Bien qu'il s'agisse du critère de jugement principal utilisé dans les essais thérapeutiques, le taux annualisé de poussée ne tient pas compte de la sévérité de l'épisode. Pour plusieurs équipes, le phénotype de la poussée serait un paramètre pronostic plus discriminant (86,88,97,98).

2.4 PHENOTYPE DE LA POUSSEE DE SEP

Rappel et définitions

La poussée se caractérise par l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaigüe en quelques heures à quelques jours, d'intensité maximale en 2 à 3 semaines puis s'atténuant en 4 à 6 semaines (45). La durée des symptômes est d'au moins 24h. Ils doivent survenir en dehors d'un contexte de fièvre ou d'asthénie. Les manifestations cliniques sont très polymorphes, traduisant la dissémination spatiale des lésions démyélinisantes, réparties de manière aléatoire dans le SNC. Les symptômes inauguraux sont dominés par des troubles sensitifs (46%), une névrite optique rétro-bulbaire (27%), un déficit moteur (22%) ou une atteinte du tronc cérébral 20%. Les troubles vésico-sphinctériens (3%) et l'atteinte cognitive (1%) sont plus rarement décrits mais probablement sous-estimés. Dans 30 à 50% des cas le début est multifocal (implication simultanée de plusieurs fonctions neurologiques) (89,102).

Rôle du phénotype de la poussée

Certains auteurs ont particulièrement axé leurs travaux sur le phénotype de la poussée. Contrairement au taux annualisé de poussée, ce paramètre tient compte de la sévérité des symptômes et des capacités de récupération. Les résultats obtenus à partir de larges cohortes de patients atteints de SEP sont souvent hétérogènes et parfois contradictoires. Ils montrent néanmoins que le phénotype de la poussée peut influencer le pronostic de la maladie à moyen voire à long terme (88).

Les poussées impliquant des troubles vésico-sphinctériens ou une atteinte cognitive sont associées à un pronostic défavorable dans l'ensemble des études (85,86,91,93,98,100,102,103,106,107). Malgré la corticothérapie, la récupération de ce type de symptômes est le plus souvent incomplète (102). De plus, la présence de troubles vésico-sphinctériens dès les 3 premières années de la maladie est un facteur de risque d'évolution vers une forme SP (98). Plusieurs études ont également identifié les poussées multifocales ou polysymptomatiques comme un facteur d'évolution neurologique défavorable (86,91,98,101,103,107). L'évolution vers un handicap modéré (EDSS 4) à sévère (EDSS 6) est d'autant plus rapide qu'un grand nombre de fonctions neurologiques sont atteintes lors du premier épisode (86). De même, les symptômes moteurs et en particulier l'atteinte des membres inférieurs augmentent le risque de séquelles neurologiques dans la plupart des études (86,91,92,98,99,102,106,107). Kalincik et al. ont montré que les poussées motrices et cérébelleuses étaient celles qui impactaient le plus les activités de la vie quotidienne (102).

A l'inverse, les troubles sensitifs et les névrites optiques rétrobulbaires (NORB) sont le plus souvent associés à un meilleur pronostic fonctionnel ou bien n'ont pas d'impact sur l'évolution de la maladie (48,85,86,89,92,93,101–103,106,108–110). Lorsque le premier épisode démyélinisant correspond à une NORB ou à des troubles sensitifs, le risque de conversion en SEP est en effet plus faible (107,111,112). Le recueil mené par *Kalincik et al.* (102) sur un nombre conséquent de poussée (environ 50 000) montrent que les poussées sensitives sont généralement moins sévères et interfèrent peu avec les activités de la vie quotidienne. Enfin, les phénotypes visuels et sensitifs sont moins à risque de séquelles.

Pour les patients dont les poussées s'expriment sous forme d'une atteinte cérébelleuse ou du tronc cérébral, les résultats sont plus hétérogènes (48,85–87,91–93,97,99,101,102,106).

Différents facteurs influencent le phénotype de la poussée, notamment la durée d'évolution de la maladie, l'âge ou le sexe du patient. Ainsi, les symptômes visuels et sensitifs, plus fréquents lors des premières années de la maladie et chez les patients plus jeunes sont progressivement remplacés par des poussées avec une atteinte motrice, cérébelleuse ou vésico-sphinctérienne (89,97,102). De la même façon, il semble exister une prédisposition aux poussées visuelles et sensitives chez les femmes tandis que les symptômes moteurs, cérébelleux et l'atteinte du tronc cérébral sont plus fréquents dans le sexe masculin (102). Plusieurs études ont constaté un meilleur pronostic chez les femmes en dépit d'une fréquence plus élevée de poussées (48,51,98,100). Ce phénomène paradoxal s'explique entre autre par une répartition différente des phénotypes selon le sexe (phénotypes de moins bon pronostic dans le sexe masculin).

Ces études pronostiques présentent cependant plusieurs limites. La plupart se sont intéressées uniquement au premier épisode démyélinisant sans prendre en compte les poussées suivantes alors que l'âge et la durée d'évolution de la maladie sont des facteurs qui influencent le phénotype des poussées. De plus, les critères de poussée étaient souvent mal définis, sans élément sur le degré de sévérité des symptômes. L'absence d'évaluation systématique du score EDSS et des scores fonctionnels de Kurtzke avant et lors de l'épisode neurologique ne permettaient pas de distinguer les nouveaux symptômes des symptômes préexistants. Enfin ces études avaient pour principal objectif d'évaluer l'influence de facteurs pronostiques précoces sur l'évolution à long terme de la maladie et non pas sur le risque de séquelles dans les mois suivants une poussée.

A ce jour, les neurologues manquent de données fiables pour anticiper le risque de séquelles et adapter la prise en charge thérapeutique des poussées potentiellement sévères, même si celle-ci reste mal définie.

2.5 TRAITEMENT DES POUSSEES DE SEP

La corticothérapie

Les corticoïdes à haute dose (1 g par jour pendant 3 ou 5 jours) constituent le traitement de référence de la poussée de SEP (113). Plusieurs études contre placebo ont prouvé leur efficacité pour réduire la durée des symptômes et les séquelles neurologiques (114,115). Pendant de nombreuses années, la voie intra veineuse a été privilégiée, jugée plus efficace que la voie orale. En 2012, une méta-analyse regroupant les données de 5 études randomisées (215 patients) a conclu à l'absence de différence significative entre les deux voies d'administration avec toutefois quelques réserves en raison de nombreux biais méthodologiques (116). L'étude COPOUSEP (Corticothérapie Orale dans les Poussées de Sclérose en Plaques), un essai thérapeutique multicentrique français, publié en 2015 a finalement permis de confirmer l'hypothèse de non-infériorité de la voie orale versus la voie intra-veineuse en terme d'efficacité et de tolérance (117). Les avantages liés à la voie per os sont un traitement moins invasif, d'accès plus rapide et à moindre coût. A ce jour, il n'existe cependant pas de recommandations formelles sur la durée, la posologie ou encore la rapidité d'instauration du traitement selon la sévérité de la poussée.

Traitement des poussées réfractaires

Environ 40% des patients gardent des séquelles neurologiques invalidantes 3 voire 6 mois après leur poussée (87,117). Dans l'étude de Hirst et al., cette aggravation du handicap se traduisait par une augmentation ≥ 1 point du score EDSS à 3 mois pour 30% des poussées et par une augmentation $\geq 0,5$ point pour la moitié d'entre-elles (118). Dans certains cas, répéter le traitement par méthylprednisolone peut suffire à améliorer les symptômes neurologiques. Dans l'étude COPOUSEP, parmi les 34 patients ayant bénéficié de 2g de corticoïdes supplémentaires, 19 avaient amélioré de plus d'un point la fonction neurologique la plus atteinte (117). Cependant, l'indication d'un traitement complémentaire se pose en cas de poussée réfractaire et invalidante malgré une corticothérapie bien conduite. La plupart des équipes hospitalières ont alors recours aux échanges plasmatiques avec la réalisation de cinq à six cycles. Plusieurs études de niveau de preuve limité ont mis en évidence un bénéfice des échanges plasmatiques avec des taux

d'amélioration variant de 40 à 75% (119–123). En 2011, l'American Academy of Neurology a publié des recommandations favorables à l'usage des échanges plasmatiques en deuxième intention pour les poussées réfractaires à la corticothérapie (124). Des résultats récents suggèrent de débiter d'emblée les échanges plasmatiques, seuls ou en association à la corticothérapie pour améliorer les chances de récupération en cas de poussées sévères. Dans une étude menée sur une large cohorte de patients atteints de neuromyéélite optique, Kleiter et al. ont ainsi montré la supériorité des échanges versus une corticothérapie à forte dose dans le traitement de première intention des poussées médullaires extensives (125). En France, un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle (PLASMASEP) comparant l'efficacité des échanges plasmatiques versus placebo a été mené chez 31 patients ayant présenté une poussée modérée à sévère, réfractaire à la corticothérapie (absence d'amélioration 30 jours après \geq 3g de solumédrol). Les résultats présentés à l'ECTRIMS en 2018 n'ont pas rapporté de supériorité significative dans le groupe traité par échanges plasmatiques versus placebo (respectivement 57,1% et 47,1%, $p=0,57$) (126).

Des études complémentaires et robustes sont donc nécessaires pour valider la prise en charge spécifique des poussées sévères de SEP.

3 RATIONNEL ET OBJECTIF DE L'ETUDE

La SEP de forme rémittente est une maladie dont le pronostic évolutif varie considérablement d'un patient à l'autre. Les poussées successives constituent la phase initiale de la maladie et participent à l'accumulation du handicap. Toutefois, la sévérité des symptômes et le risque de séquelles après une poussée sont hétérogènes et donc particulièrement difficiles à prédire. Les neurologues ont besoin de marqueurs fiables pour identifier les patients à risque d'aggravation rapide du handicap et adapter leur prise en charge thérapeutique en proposant notamment des traitements plus agressifs.

Les résultats de plusieurs études montrent que le phénotype de la poussée peut influencer le pronostic de la maladie à plus ou moins long terme. Toutefois, aucun outil prédictif de la sévérité des poussées, n'a encore été développé.

L'objectif de notre étude est donc la mise au point d'un score clinique permettant de prédire le risque d'aggravation du handicap 6 mois après une poussée, facilement applicable en pratique hospitalière et libérale.

Nous avons sélectionné des paramètres cliniques tels que la durée de la maladie, le phénotype des poussées et les caractéristiques démographiques des patients. Nous avons préféré exclure les données d'IRM qui sont rarement disponibles au moment de la poussée. Notre modèle est construit à partir d'une cohorte de patients issus d'un précédent essai thérapeutique multicentrique (117). Nous avons ensuite validé ses performances prédictives avec une cohorte monocentrique indépendante, constituée de patients suivis au CHU de Bordeaux.

ARTICLE

SMILE: a predictive model for Scoring the severity of relapses in Multiple sclerosis

F. Lejeune^{1, 2}; A. Chatton³; D.-A. Laplaud^{1, 2}, MD, PhD; S. Wiertelowski¹, MD; G. Edan⁴, MD; E. Le Page⁴, MD; A. Kerbrat⁴, MD, PhD; D. Veillard⁵, MD; S. Hamonic⁵, MSc; N. Jousset⁶; F. Le Frère⁶; J.-C. Ouallet⁷, MD, PhD; B. Brochet^{7, 8}, MD; A. Ruet⁷, MD, PhD; Y. Foucher^{3, 8}, PhD; L. Michel^{4, 9}, MD, PhD.

¹Neurology department, Nantes University Hospital, France. ²Transplantation and Immunology Research Center, INSERM U1064, Nantes, France. ³MethodS in Patient-centered outcomes and HEalth ResEarch (SPHERE) unit, INSERM UMR 1246, Universities of Nantes and Tours, Nantes, France. ⁴Neurology Department, Rennes Clinical Investigation Center 1414, Rennes University Hospital-Rennes University-INSERM, Rennes, France. ⁵Public Health Department, Rennes University Hospital, Rennes, France. ⁶Nantes Clinical Investigation Center 1214, Nantes University Hospital, France. ⁷Neurology Department, Bordeaux University Hospital, Magendie Neurocenter, INSERM U1215, Bordeaux, France. ⁸Nantes University Hospital, France. ⁹Microenvironment, Cell Differentiation, Immunology and Cancer unit, INSERM U1236, Rennes I University, French Blood Agency, Rennes, France.

ABSTRACT

Objective: In both daily ambulatory and hospital practice, the severity and symptoms of relapses in multiple sclerosis (MS) vary widely, and residual disability is difficult to predict. We therefore developed and validated a clinical-based model, independent of MRI data, for predicting the risk of residual disability at 6 months post-relapse in patients with MS.

Methods: For learning and internal validation, we used the data of 186 patients with relapsing-remitting MS collected during the COPOUSEP multicentre trial. Patients all met the 2005 McDonald criteria and had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 5 before the relapse of interest. The outcome was an increase of ≥ 1 EDSS point 6 months post-relapse treatment. We used logistic regression with lasso penalization to construct the model, and bootstrap cross-validation for internal validation. The model was externally validated with an independent retrospective French single-centre cohort of 175 patients.

Results: The final predictive model contained six predictive factors: age > 40 years, shorter disease duration, EDSS increase ≥ 1.5 points at time of relapse, EDSS = 0 before relapse, proprioceptive ataxia, and absence of subjective sensory disorders. The model had acceptable discriminative accuracy in both the internal (AUC = 0.82, 95% CI [0.73, 0.91]) and external (AUC = 0.71, 95% CI [0.62, 0.80]) validations. Its calibration was also acceptable.

Conclusion: As residual disability post-relapse is an important dimension for neurologists wanting to optimise their therapeutic strategy in daily practice, the predictive model should prove useful, especially given the availability of the relevant clinical parameters.

Keywords/ Search terms: Multiple sclerosis (1), relapse phenotype (2), predictive model (3), prognosis (4), EDSS (5)

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system that usually starts in young adulthood. In approximately 80% of patients, the initial disease course is characterized by relapses and remissions. Relapse severity and residual disability are highly variable in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). (48,127) Predicting disability accrual at relapse is crucial for optimising therapeutic strategies. Relapse phenotype was recently identified as a potentially useful prognostic marker, insofar as it may distinguish between mild and severe demyelinating events in RRMS (88,91,97). Data from the clinical isolated syndrome cohorts have shown that clinical phenotype at disease onset may influence the probability of MS conversion and the risk of disability (111,112). In patients with clinically definite MS, number of studies have reported a relationship between relapse phenotype and long term disability outcome (86,88,91–93,98–103,106,109,110).

Neurologists know from experience that relapse phenotype influences the chances of recovery, and thus mid-term disability. However, they do not yet have a validated

predictive tool to help them estimate post-relapse residual disability. This information is of particular importance for guiding the therapeutic strategy for relapses and deciding if and when to alter the disease-modifying treatment (DMT).

We therefore set out to develop and validate a clinical-based model for predicting the risk of disability accrual at 6 months post-relapse in patients with MS. We only selected clinical parameters, such as disease duration, demographic, and relapse phenotype data. We deliberately excluded MRI data, as they are rarely available at relapse and their impact on relapse recovery is still poorly understood. Based on data from a previous multicentre clinical trial (117), the resulting SMILE model for scoring the severity of relapses in MS contained six variables. We externally validated its predictive capacities using data from an independent single-centre French cohort.

MATERIAL AND METHODS

Patients for learning and internal validation

We used data from the COPOUSEP study (Corticothérapie Orale dans les Poussées de Sclérose en Plaques, ClinicalTrials.gov number NCT00984984). The purpose of this multicenter randomized clinical trial was to establish non-inferiority between oral and intravenous administration of corticosteroids for the treatment of RRMS relapses (117). Patients were included between January 2008 and June 2013. The baseline was defined by corticosteroid treatment onset.

Pre-relapse data were collected retrospectively from patients' files by the neurologist at the screening appointment. Relapse was defined as new or worsening neurological symptoms attributable to MS, lasting at least 24 hours without pyrexia, responsible for an increase of at least 1 point in one or more of the Kurtzke Functional Systems Scores and resulting in a score of at least 2 on the most affected scale (≥ 3 on the sensory scale). For each relapse, a neurologist provided a clinical description in the case report form at the baseline appointment. Patients were followed regularly, and their EDSS score at 6 months

post-relapse was recorded. Disease modifying therapy (DMT) at relapse onset was allowed, except for natalizumab, mitoxantrone, and cyclophosphamide.

Patients for external validation

We used a distinct cohort of patients followed up at Bordeaux University Hospital (BUH), whose data were contained in the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS). Additional data, essential to the study were then retrospectively collected from the patients' files by three neurologists. All relapses occurred between January 2005 and December 2016. We selected the most recent relapse for each patient. Relapse was defined in the same way as in the COPOUSEP trial, except for the Kurtzke Functional Systems Scores, which were not available. Mild relapses with isolated worsening of paraesthesia were not included. All DMTs were allowed during the relapse.

Inclusion criteria

The following inclusion criteria were applied to patients in both the COPOUSEP trial and the BUH cohort: (i) age 18-55 years, (ii)

RRMS diagnosed according to 2005 McDonald criteria, (128) (iii) relapse with available data about its clinical presentation, (iv) EDSS score ≤ 5 before relapse, and (v) pre- and post-relapse EDSS scores available.

Collected data

The minimum dataset requirements included several candidate predictive factors at relapse: sex, age, disease duration, DMT, EDSS score 3-6 months before relapse during a stable period, EDSS score at relapse, and relapse phenotype. Relapses were divided into several phenotypes according to the presenting symptoms and signs: (i) motor (motor disorders or isolated irritative pyramidal signs), (ii) sensory (subjective sensory disturbances corresponding to paraesthesia, objective sensory disturbances corresponding to hypo/anaesthesia), (iii) gait/balance disorder related to proprioceptive ataxia, (iv) visual, (v) bladder/bowel, (vi) cerebellar, (vii) cranial nerve, (viii) cognitive disorders, and (ix) multifocal symptoms.

Outcome

We deemed that an increase of at least 1 EDSS point compared with the pre-relapse EDSS score attested to the persistence of a residual deficit at 6 months after the relapse of interest.

Statistical methods

The logistic regression was used. From the COPOUSEP data, univariate analyses were performed to validate the log-linearity assumptions. If the log linearity did not hold, the variable was transformed to minimize the Akaike information criterion. The predictive factors were selected by using lasso penalization (129). Since there is no consensus on a valid method for obtaining confidence intervals or standard errors for lasso prediction (130), the standard deviation indicated is that of a classical logistic regression. The tuning parameter was estimated by 5-fold cross-validation. No interaction was tested. For internal validation and correction of the overoptimistic discriminative accuracy, bootstrap cross-validation was used to estimate the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). For the external validation, the

model was applied to the BUH cohort. The 95% confidence interval (95% CI) of the AUC was non-parametrically obtained by 1000 bootstrap replications. The calibration was evaluated by comparing the observed and expected probabilities of disability worsening and computing the Hosmer-Lemeshow statistic.

All analyses were performed using R version 3.4.3 (131) with the “*penalized*” (132) and ROct (133) packages.

Ethics

Data confidentiality and safety were ensured in accordance with the recommendations of the French National Ethics Committee (CNIL-Commission Nationale Informatique et Libertés), which provided approval for the EDMUS database. All data identifying patients were anonymised.

Data availability statement

Data are available upon reasonable request. Please contact the first author.

RESULTS

Patients at baseline

The COPOUSEP trial included 199 patients. We excluded 13 patients from the learning and internal validation (one owing to missing baseline EDSS score, and 12 owing to missing 6-month EDSS score). The resulting COPOUSEP dataset included 186 patients with RRMS (mean age: 35.3 ± 9.43 years; 142 women) (Figure 5).

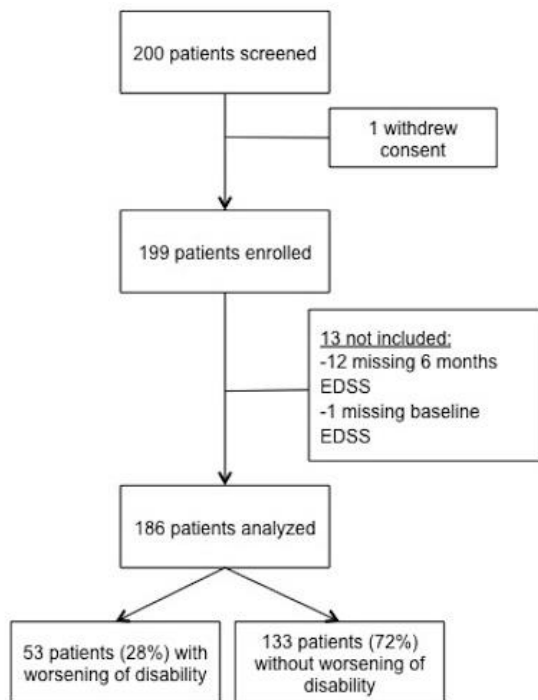


Figure 5. Flowchart. Patients from COPOUSEP trial for learning and internal validation.

We included 175 patients from the BUH cohort (mean age: 36.2 ± 8.12 years; 134 women) for the external validation (Figure 6).

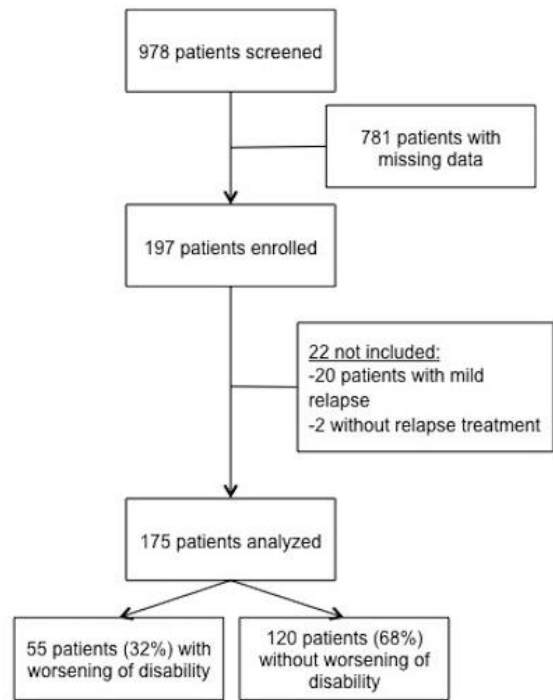


Figure 6. Flowchart. Patients from Bordeaux University Hospital for external validation.

A total of 102 (54.8%) patients in the COPOUSEP trial and 102 (58.6%) patients in the BUH cohort were on DMTs at baseline. All patients received a high dose of corticosteroids to treat the relapse (1 g per day for 3 or 5 days). As illustrated in Table 1, baseline characteristics were similar across the two datasets, except for the EDSS score at relapse, which was higher in the COPOUSEP trial (3.45 ± 0.96 vs. 2.93 ± 1.00 , $p < 0.001$).

Relapses at baseline

Baseline relapse phenotypes are shown in Table 1. In the two datasets, patients mostly experienced relapses that included sensory and/or motor disorders (40.4% and 38.8% for COPOUSEP trial vs. 54.3% and 36.0% for BUH cohort). Visual and cerebellar disorders, proprioceptive ataxia, cranial nerve, bowel/bladder disorders, and cognitive impairments were less frequent. Subjective sensory disturbances were

significantly more frequent in the BUH dataset than in the COPOUSEP one (53.1% vs. 32.8%; $p < 0.001$).

	COPOUSEP (n = 186)		BUH (n = 175)		p-value
	Mean ± SD	Missing data	Mean ± SD	Missing data	
Disease duration (years)	7.32 ± 5.5	1	7.62 ± 6.56	1	0.638
Age (years)	35.3 ± 9.43	0	36.2 ± 8.12	0	0.323
EDSS score 3-6 months before relapse	1.42 ± 1.13	0	1.45 ± 1.18	0	0.758
EDSS score at baseline	3.45 ± 0.96	0	2.93 ± 1.00	0	< 0.001
	n (%)		n (%)		
Female	142 (76.3%)	0	134 (76.6%)	0	1.000
Disease-modifying therapy	102 (54.8%)	0	102 (58.6%)	1	0,537
Relapse phenotype					
Visual disorders	30 (16.4%)	3	31 (17.7%)	0	0,848
Proprioceptive ataxia	30 (16.4%)	3	37 (21.1%)	0	0,31
Objective sensory disorders	74 (40.4%)	3	95 (54.3%)	0	0,012
Subjective sensory disorders	60 (32.8%)	3	93 (53.1%)	0	< 0.001
Motor disorders	71 (38.8%)	3	63 (36.0%)	0	0,662
Isolated irritative pyramidal signs	2 (1.1%)	3	7 (4.0%)	0	<0,001
Vertigo and cerebellar disorders	39 (21.3%)	3	21 (12.0%)	0	0,027
Cranial nerve disorders	29 (15.8%)	2	24 (13.7%)	0	0,691
Cognitive disorders	1 (0.5%)	3	7 (4.0%)	0	0,033
Bowel/bladder disorders	15 (8.2%)	3	25 (14.3%)	0	0,097
Multifocal disorders	22 (12.9%)	16	unknown	unknown	unknown

Abbreviations : BUH = Bordeaux University Hospital; EDSS = Expanded Disability Status Scale; SD = standard deviation. Student's t test was performed for quantitative variables. Fischer's exact test or chi-square test was performed for binary variables. P <0,05 was considered statistically significant

Table 1. Patients' characteristics and relapse phenotypes according to the learning (COPOUSEP trial) and external (BUH cohort) data sets.

Disease worsening

Six months after the relapse, 28.5% of patients from the COPOUSEP trial and 31.6% of patients from the BUH cohort had a persistent increase of ≥ 1 point compared with their pre-relapse EDSS score. Patients whose EDSS score was worse at 6 months post-relapse had fewer subjective sensory symptoms (19.2% vs. 38.2%; $p = 0.014$), and their pre-relapse EDSS score was lower

(0.80 ± 0.97 vs. 1.66 ± 1.11 ; $p < 0.001$) than that of patients who remained stable after their relapse. Differences between these two datasets are shown in Table 2.

	Missing data	Worsening (n = 53) Mean \pm SD	Unaltered (n = 133) Mean \pm SD	p-value
Disease duration (years)	1	6.24 \pm 5.99	7.76 \pm 5.28	0.091
Age (years)	0	34.53 \pm 10.08	35.57 \pm 9.18	0.500
EDSS score 3-6 months before relapse	0	0.80 \pm 0.97	1.66 \pm 1.11	< 0.001
EDSS score at baseline	0	3.61 \pm 1.03	3.39 \pm 0.93	0.156
		n (%)	n (%)	
Female	0	37 (69.8%)	105 (78.9%)	0.186
Disease-modifying therapy	0	28 (52.8%)	74 (55.6%)	0.728
Relapse phenotype				
Visual disorders	3	11 (21.1%)	19 (14.5%)	0.273
Proprioceptive ataxia	3	10 (19.2%)	20 (15.3%)	0.514
Objective sensory disorders	3	19 (36.5%)	55 (42.0%)	0.498
Subjective sensory disorders	3	10 (19.2%)	50 (38.2%)	0.014
Motor disorders	3	22 (42.3%)	49 (37.4%)	0.539
Isolated irritative pyramidal signs	3	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0.098
Vertigo and cerebellar disorders	3	11 (21.1%)	28 (21.4%)	0.974
Cranial nerve disorders	2	11 (21.1%)	18 (13.6%)	0.208
Cognitive disorders	3	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0.033
Bowel/bladder disorders	3	4 (7.7%)	11 (8.4%)	0.875
Multifocal disorders	16	5 (10.4%)	17 (13.9%)	0.538

Abbreviations : BUH = Bordeaux University Hospital; EDSS = Expanded Disability Status Scale; SD = standard deviation. Student's t test was performed for quantitative variables. Fischer's exact test or chi-square test was performed for binary variables. P <0,05 was considered statistically significant

Table 2. Patient's characteristics and relapse phenotypes in the learning (COPOUSEP trial) data set according to disability worsening.

Predictive model

By analysing the COPOUSEP data, we included six variables in the SMILE model to predict the probability of disability worsening at 6 months post-relapse. Some factors were associated with poorer disease outcome: increase ≥ 1.5 points in the EDSS score during the baseline relapse ($OR = 1.08 \pm 1.58$ for an increase between 1.5-2.5 and $OR = 4.98 \pm 9.23$ for an increase ≥ 3 points), EDSS = 0 before relapse ($OR = 1.75 \pm 0.29$), age > 40 years ($OR = 1.29 \pm 1.65$) and proprioceptive ataxia ($OR = 1.05 \pm 0.95$). Other factors were related to a more favourable disease outcome: presence of

subjective sensory disorders ($OR = 0.51 \pm 0.17$), and a longer disease duration ($OR = 0.73 \pm 0.12$). A free web application was developed to compute the probability of disability at 6 months post-relapse: <https://shiny.idbc.fr/SMILE/> see Figure 7.

Validation of prognostic accuracy

Internal validation by bootstrapping the COPOUSEP data for cross-validation reported overoptimistic-corrected discriminative accuracy with an AUC of 0.82 (95% CI [0.73, 0.91]). This represented the probability that a randomly selected patient



SMILE: a predictive model for scoring the severity of relapses in multiple sclerosis

Age at the time of the relapse in years

Date of disease onset

Date of the relapse

Last EDSS before the relapse

EDSS at the relapse

Subjective sensitive disorders

Proprioceptive ataxia

Please fill in all fields

Figure 7. Illustration of free web application.

with disability worsening at 6 months post-relapse would have a higher predicted probability of disability worsening than a randomly selected patient without worsening.

Additionally, we externally validated the model with a different population (BUH cohort). The AUC was 0.71 (95% CI [0.62, 0.80], Figure 8).

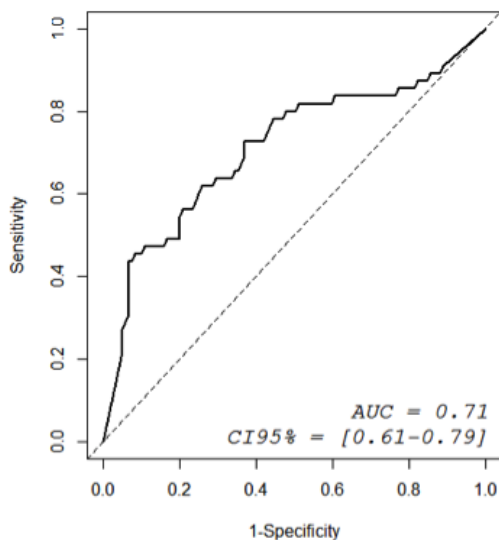


Figure 8. Prognostic capacities of the model according to the external (BUH cohort) data set.

a) Discriminating capacities.

As illustrated in Figure 9, the calibration comparing the observed and expected probabilities of disability worsening in the BUH cohort, was acceptable, except for a possible underestimation of the probability of 6-month worsening in high-risk patients (Hosmer–Lemeshow statistic; $p = 0.016$).

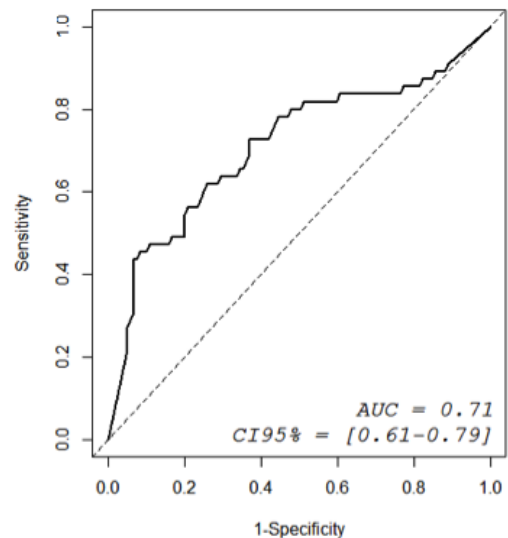


Figure 9. Prognostic capacities of the model according to the external (BUH cohort) data set.

b) Calibration capacities.

Medical decision making

To illustrate the usefulness of the SMILE model in neurologists' daily practice, we looked at two clinical cases. The first was that of a 25-year-old woman who had had RRMS for 2 years (EDSS = 0), and who presented with a relapse involving objective sensory disorders and proprioceptive ataxia, causing a 3-point increase in her EDSS score. Her expected probability of 6-month worsening was estimated at 70%, meaning that closer medical follow-up and more intensive treatment could be considered (Figure 10)

The second was that of a 34-year-old woman who had had RRMS for 7 years (EDSS = 1).

She presented with a relapse involving both subjective and objective sensory disorders, causing a 3-point increase in her EDSS score. The probability of 6-month worsening was estimated at 10%. An increase in disability may be temporary for most patients

with these symptoms, and there is no need for more intensive care and/or monitoring (Figure 11).



SMILE: a predictive model for scoring the severity of relapses in multiple sclerosis

Age at the time of the relapse in years

Date of disease onset

Date of the relapse

Last EDSS before the relapse

EDSS at the relapse

Subjective sensitive disorders

Proprioceptive ataxia

Among a group of 10 patients with comparable characteristics and having the same relapse, research indicates that 7 patients will present a significant increase in the disability level* at 6 months.



*A significant increase in the disability level is defined as an increase in the EDSS score of at least one point at 6-months post-relapse.

Figure 10. First clinical case



SMILE: a predictive model for scoring the severity of relapses in multiple sclerosis

Age at the time of the relapse in years

Date of disease onset

Date of the relapse

Last EDSS before the relapse

EDSS at the relapse

Subjective sensitive disorders

Proprioceptive ataxia

Among a group of 10 patients with comparable characteristics and having the same relapse, research indicates that 1 patients will present a significant increase in the disability level* at 6 months.



*A significant increase in the disability level is defined as an increase in the EDSS score of at least one point at 6-months post-relapse.

Figure 11. Second clinical case

DISCUSSION

Relapses are a defining feature of RRMS, and their prognostic value is determined by the associated risk of incomplete remission resulting in residual disability. Whereas the count of relapses remains a classical efficacy criterion for treatments in patients with MS, several studies have shown that relapse phenotype is a major determinant of mid-term and long-term disability in relapsing MS (86,88,91,97,98). Importantly, we did not consider MRI data in this study, as we aimed to develop a clinical-based model that was adapted to daily clinical practice and focused on the relapse phenotype. MRI parameters are among the best prognostic factors of disease course, but rapid access to imaging is rarely possible when patients consult for a relapse. We believe that the SMILE score can guide neurologists' therapeutic management of relapses and indicate whether the treatment and follow-up of severe relapse with poor prognosis should be reinforced (earlier use of high doses of methylprednisolone, plasma exchange, more active immunosuppressants). It can be used to precisely inform patients about their post-relapse prognosis, important

information for a shared medical decision.

In the present study, we performed a precise description of the neurological symptoms presented during each relapse. This fine-grained analysis was made possible by the COPOUSEP trial, where each relapse was characterized on the Kurtzke Functional Systems Scores, and the treating neurologist provided a clinical description of it. This was of particular importance, as it allowed us to clearly distinguish new symptoms from preexisting ones.

Six months after the relapse of interest, 28.5% (COPOUSEP trial) and 31.6% (BUH cohort) of patients experienced a worsening of their disability. These results are in line with those of other studies, where around one third of relapses resulted in an increase of 1.0 EDSS point (118,134).

Relapse characteristics differed slightly between the two cohorts, with more severe relapse at baseline in the COPOUSEP trial. The EDSS score at relapse was higher in the COPOUSEP trial (3.45 ± 0.96 vs. 2.93 ± 1.00 ; $p < 0.001$), and subjective sensory disturbances were less frequent than in the BUH dataset (32.8% vs. 53.1%; $p < 0.001$).

This can be explained by stricter relapse-defining criteria in the COPOUSEP trial.

This heterogeneity between the training and validation datasets is one of the strengths of our study, respecting the definition of external validation. These two cohorts provide a more representative sample of MS patients diversity, reinforcing the importance of our score in daily practice.

Six variables were included in our final model, two of them being related to relapse phenotype symptoms. Sensory subjective disorders appeared to be related to a more favorable disease outcome (OR = 0.51), consistent with previous findings (86,109). By contrast, gait disorders related to proprioceptive ataxia appeared to be a risk factor for disability at 6 months (OR = 1.05). These symptoms are often related to the presence of spinal cord lesions that significantly contribute to short-term disability accrual (82).

Bowel and bladder involvement are commonly associated with an unfavorable disease prognosis (86,91,98,100,106) and relapses with sphincter involvement are predictive of a poorer prognosis than

relapses without sphincter involvement (98).

Bladder and bowel disorders were not one of the variables retained in our final model, one explanation for this being the paucity of this kind of relapse in our cohort, as only 15 patients presented with bowel/bladder disorders in the learning set and 25 in the validation set.

Cognitive disorders as relapse symptoms are always difficult to identify, for two main reasons. One is that patients do not systematically complain about them as they do about physical disability, the other is that neuropsychological tests are not systematically administered to patients with MS. In a retrospective study, Eriksson et al. found that an absence of cognitive symptoms in the fifth year of the disease was associated with a lower risk of developing secondary progressive MS (107). In addition, Pardini et al., suggested that isolated cognitive relapses are related to a significant cognitive decline (135). In our study, only one patient in the COPOUSEP trial and seven patients in the BUH cohort exhibited cognitive disorders identified as the main symptoms of the relapse.

Motor disorders were not retained in our

model, even though they are associated with a higher risk of disability in most studies (86,91,92,98,99,102,106). In contrast to bowel/bladder and cognitive disorders, motor dysfunctions were common in the two cohorts, but their severity was difficult to evaluate. It may be that the patients in our study presented a mild-to-moderate motor relapse that did not constitute a real risk factor for poor recovery.

Age ≥ 40 years at relapse appeared to be a risk factor in our study (OR = 1.29). The ability to recover from relapses has been shown to decline with age (89,102,103). A shorter disease duration also seemed to be a risk factor (OR = 1.37). Research has shown that relapses are more severe at the beginning of the disease (95,96). An EDSS score of 0 before the relapse was associated with a higher risk of disability at 6 months. In a recent study, Stewart et al. found that a higher EDSS score before the relapse was associated with a smaller EDSS increase (91). The non-linearity of the EDSS score may explain this inverse relationship between EDSS before relapse and the risk of residual disability at 6 months post-relapse (47). It seems intuitive that disability is

accumulated faster by patients with lower EDSS scores.

Severe relapses accompanied by a greater increase in the EDSS score appeared to be a major risk factor for mid-term disability in our study (OR = 1.08 for an EDSS increase of 1.5-2.5, and OR = 4.98 for an EDSS increase ≥ 3). These results are in line with the literature, with relapse severity being a major risk factor for incomplete recovery (103,118).

Our study had two main limitations. First, the limited size of our datasets resulted in small numbers of some relapse phenotypes (e.g., bowel/bladder or cognitive relapses), which may explain why these variables were not retained in the final model. Second, our model was built using prospective data collected during a clinical trial among patients who presented with moderate-to-severe relapses (treated with corticosteroids), defined as an increase of at least 1 point in one or more Kurtzke Functional Systems Scores and resulting in a score of ≥ 2 on the most affected scale (≥ 3 for the sensory scale). Therefore, mild relapses from which patients usually recover

well were not taken into account in our model.

treatment strategies, and influence the modality of relapse treatment.

At present, corticosteroids are the gold standard treatment for MS relapses (113,114). Whether or not the early administration of corticosteroids improves the chances of recovery has yet to be confirmed, but the results of the Hu23F2G MS Study Group suggest that very rapid corticotherapy is associated with significantly less risk of sequelae (115). Other studies have yielded interesting results regarding plasma exchange as a rescue therapy in aggressive MS relapses (119,122,123). There is currently no validated management for severe MS relapses. By scoring relapse severity, our model will prove useful in future controlled and randomised clinical trials of relapse treatment.

In conclusion, we are confident that SMILE will prove useful in daily practice, guiding neurologists in their management of relapse in patients with MS. Better knowledge of the natural history of relapse will allow clinicians to give their patients more detailed and personalised counselling, inform their

DISCUSSION

1 RESULTATS PRINCIPAUX

Dans la SEP de forme rémittente, le handicap résulte essentiellement des poussées dont la récupération est parfois incomplète. Bien que la fréquence des poussées soit le critère classiquement retenu pour évaluer l'efficacité du traitement de fond, plusieurs études mettent en avant l'importance du phénotype de la poussée dans le pronostic à moyen et long terme de la maladie (86,88,91,97,98). La principale limite de ces études est la grande hétérogénéité des résultats, expliquée par plusieurs raisons : la diversité des patients recrutés (forme RR, SP et PP dans certaines études), l'absence de consensus dans la définition des facteurs pronostiques et du critère de jugement principal (augmentation du score EDSS, EDSS 4, EDSS 6, début de la forme secondairement progressive) et la faiblesse statistique de certaines études. Dans la méta-analyse de Langer Gould, seulement 8 études sur 27 ont réalisé une analyse multivariée des facteurs pronostiques (88).

A l'heure actuelle, l'évaluation de la sévérité d'une poussée repose le plus souvent sur l'expérience clinique du neurologue. Dans cette étude nous avons mis au point un modèle (SMILE) capable de prédire le risque de séquelles (aggravation ≥ 1 point du score EDSS) 6 mois après une poussée. Ce score a été développé à partir de données cliniques telles que le phénotype des poussées et les caractéristiques démographiques du patient et de sa maladie. Nous avons décidé de ne pas inclure de données d'imagerie pour construire un score uniquement clinique, centré sur le phénotype des poussées et adapté à la pratique clinique quotidienne. Même si l'IRM reste un des meilleurs facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie, cet examen est rarement réalisé en urgence lorsqu'un patient consulte pour une poussée. SMILE est un outil novateur qui peut guider les neurologues dans l'évaluation et la prise en charge des poussées. En effet, si le score prédit un risque important de séquelles à 6 mois, un traitement plus agressif (délai rapide et forte dose de corticoïdes, recours aux échanges plasmatiques, traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne) et un suivi rapproché doivent être envisagés. Ce score est également un atout dans la relation médecin-patient car il permet d'informer plus précisément le patient sur le pronostic évolutif de sa poussée.

Au cours de cette étude, nous avons analysé avec précision les symptômes neurologiques présentés au cours d'une poussée. Ce travail a été réalisé à partir des données de l'étude COPOUSEP (117) dans laquelle chaque poussée était caractérisée selon l'échelle de Kurtzke associée à une description clinique de la poussée par le neurologue traitant (Annexe 3). Nous avons ainsi pu distinguer les nouveaux symptômes des séquelles préexistantes.

Six variables ont été retenues dans le modèle prédictif final. Les facteurs associés à une augmentation du risque de séquelles à 6 mois sont l'augmentation de l'EDSS ≥ 1.5 points au moment de la poussée, la durée de la maladie, un EDSS à 0 avant la poussée et une ataxie proprioceptive. Des troubles sensitifs subjectifs et un âge > 40 ans sont considérés comme des facteurs protecteurs. Les capacités prédictives du score sont satisfaisantes dans la cohorte de validation interne (AUC = 0.82, 95% CI [0.73, 0.91]) et dans la cohorte de validation externe (AUC = 0.71, 95% CI [0.62, 0.80]). La calibration du modèle a également été validée.

2 SELECTION DES DIFFERENTS PHENOTYPES DE POUSSEE

Les symptômes des poussées ont été répartis en plusieurs phénotypes selon la topographie de l'atteinte et la fonction neurologique impliquée : atteinte visuelle (NORB), cognitive, vésico-sphinctérienne, cérébelleuse (syndrome cérébelleux statique et/ou cinétique, nystagmus, dysarthrie), nerfs crâniens, motrice (déficitaire ou syndrome pyramidal irritatif isolé) et sensitive. Dans la cohorte COPOUSEP, nous avons accès à une description clinique détaillée des poussées qui nous a aidés à élaborer notre grille descriptive et a également permis d'étudier avec précision les symptômes sensitifs. L'atteinte sensitive a ainsi été subdivisée en 3 catégories : les troubles subjectifs (paresthésies et douleurs neuropathiques), les troubles objectifs (hypoesthésie épicrotique et/ou thermoalgique, hypopallesthésie) et les troubles de la marche en rapport avec une ataxie proprioceptive.

En comparaison à l'échelle de Kurtzke, cette classification est plus simple et plus rapide à utiliser. L'identification des nouveaux symptômes peut être réalisée au moment de la poussée, il y a donc moins de risque de confusion avec les séquelles antérieures. Cette classification a également l'avantage de distinguer les troubles de la marche d'origine cérébelleuse versus proprioceptive mais aussi le type d'atteinte sensitive (troubles subjectifs versus objectifs).

Les patients de la cohorte COPOUSEP avec plusieurs fonctions neurologiques impliquées (en rapport avec différentes localisations anatomiques présumées) lors de la poussée ont été regroupés dans la catégorie « poussée multifocale ». Cette variable n'a pas été recueillie dans la cohorte BUH car elle n'a pas été retenue après les premières analyses statistiques lors de la mise au point initiale du modèle.

3 COMPARAISON DES DEUX COHORTES

Les troubles sensitifs et moteurs sont les symptômes les plus fréquemment présentés par les patients au cours d'une poussée (respectivement 40.4% et 38.8% pour COPOUSEP et 54.3% et 36% pour BUH). D'autres études ont montré des résultats similaires avec près de la moitié des poussées impliquant un déficit sensitif et/ou moteur pour Stewart et al. (91,102). Table 3.

A l'inverse, l'atteinte cognitive est beaucoup plus rare avec moins de 5% dans chacune des deux cohortes. Cependant cette information était rarement disponible dans la description clinique de la poussée. Ces symptômes sont souvent sous-estimés si on tient compte uniquement des signes rapportés par le patient en consultation. La Figure 12 illustre la répartition des différents phénotypes au sein des deux cohortes.

Six mois après la poussée d'intérêt, l'aggravation du handicap est observée chez 28,5% des patients de l'étude COPOUSEP et chez 31,6% dans la cohorte Bordelaise. Ces résultats coïncident avec ceux précédemment décrits dans la littérature. En effet, deux études ont mis en évidence une aggravation de l'EDSS ≥ 1 point dans environ 30% des poussées (118,134).

	COPOUSEP (n = 186)	BUH (n = 175)	Kalincik et al. MSJ 2014 (n = 49 279)	Stewart et al. MSJ 2016 (n = 34 858)
Phénotype de la poussée				
<i>Atteinte visuelle</i>	30 (16.4%)	31 (17.7%)	9 834 (20.0%)	4030 (14%)
<i>Ataxie proprioceptive</i>	30 (16.4%)	37 (21.1%)	non renseigné	non renseigné
<i>Troubles sensitifs objectifs</i>	74 (40.4%)	95 (54.3%)	23 743 (48.2%)	14 279 (50%)
<i>Troubles sensitifs subjectifs</i>	60 (32.8%)	93 (53.1%)	16 932 (34.4%)	11 962 (42%)
<i>Déficit moteur</i>	71 (38.8%)	63 (36.0%)	non renseigné	non renseigné
<i>Syndrome pyramidal irritatif isolé</i>	2 (1.1%)	7 (4.0%)	non renseigné	non renseigné
<i>Vertiges et syndrome cérébelleux</i>	39 (21.3%)	21 (12.0%)	8 204 (16.6%)	4 397 (16%)
<i>Atteinte des nerfs crâniens</i>	29 (15.8%)	24 (13.7%)	735 (1.5%)	375 (1%)
<i>Troubles cognitifs</i>	1 (0.5%)	7 (4.0%)	2 785 (5.7%)	1 602 (6%)
<i>Troubles vésico-sphinctériens</i>	15 (8.2%)	25 (14.3%)	(28.6%)	8948 (32%)
<i>Atteinte multifocale</i>	22 (12.9%)	non renseigné		

Abréviations : BUH = Bordeaux University Hospital; MSJ= Multiple Sclerosis Journal

Table 3. Comparaison des phénotypes des poussées avec d'autres études.

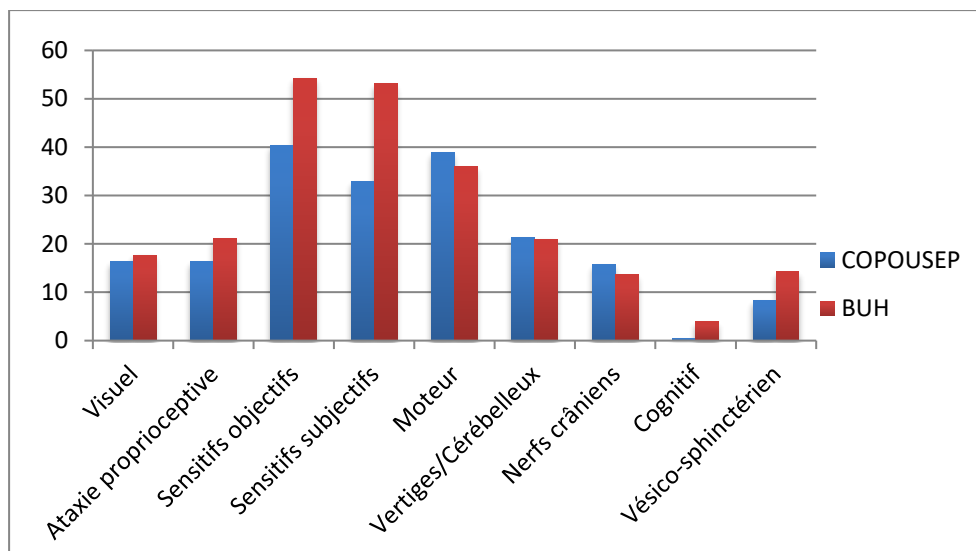


Figure 12. Répartition du phénotype des poussées dans la cohorte d'apprentissage (COPOUSEP) et dans la cohorte de validation externe (BUH).

Les caractéristiques des poussées ne sont pas strictement identiques entre les deux cohortes. Nous avons observé des poussées plus sévères dans la cohorte COPOUSEP. En effet, le score EDSS au moment de la poussée est en moyenne plus élevé dans COPOUSEP (3.45 ± 0.96 vs. 2.93 ± 1.00 , $p < 0.001$) alors que les troubles sensitifs subjectifs sont plus fréquents dans la cohorte bordelaise (32,8% vs. 53.1%; $p < 0.001$). Cela s'explique par une définition plus stricte des poussées dans l'étude COPOUSEP (augmentation ≥ 1 point dans un ou plusieurs des scores fonctionnels de Kurtzke et aboutissant à un score ≥ 2 sur la fonction la plus touchée et ≥ 3 pour la fonction sensitive).

Nous avons également observé des différences entre les traitements de fond suivis par les patients. Dans la cohorte bordelaise, 27 patients ont reçu du Natalizumab alors qu'il s'agissait d'un critère d'exclusion dans COPOUSEP. Nos résultats ne sont toutefois pas modifiés après exclusion de ces patients.

Cette hétérogénéité entre la cohorte d'apprentissage (COPOUSEP) et la cohorte de validation externe (BUH) est cependant un des points fort de notre étude. Notre échantillon est ainsi plus représentatif de la diversité des patients atteints de SEP. La validation de nos résultats dans deux populations distinctes prouve la robustesse de notre modèle, applicable sur un large panel de patients.

4 RESULTATS DU MODELE PREDICTIF

Après les analyses statistiques, six variables ont finalement été retenues dans notre modèle. Trois variables sont en rapport avec le phénotype ou la sévérité de la poussée (troubles sensitifs subjectifs, ataxie proprioceptive, EDSS >1.5). Les autres sont associées aux caractéristiques du patient et de sa maladie (âge du patient, durée d'évolution de la maladie, EDSS avant la poussée).

4.1 VARIABLES RETENUES

Troubles sensitifs subjectifs et ataxie proprioceptive

Dans notre modèle, les troubles sensitifs subjectifs sont associés à une meilleure récupération de la poussée (OR = 0.51). Ce résultat est partagé par Kalincik et al., qui montre que les poussées sensitives sont le plus souvent considérées comme légères avec peu ou pas de retentissement sur la vie quotidienne (102).

En revanche, les troubles de la marche en rapport avec une ataxie proprioceptive sont plus à risque d'un handicap résiduel à 6 mois (OR = 1.05). Ces symptômes sont souvent liés à la présence de lésions médullaires, connues pour être associées à un pronostic fonctionnel plus péjoratif (82).

Dans les études pronostiques précédemment décrites, les résultats sont moins concluants. La méta-analyse de Langer-Gould a conclu à l'absence d'effet bénéfique ou délétère des troubles sensitifs inauguraux sur le pronostic dans 7 études et à une diminution non significative du risque de développer une SEP SP dans 1 étude. Dans ces travaux, les troubles sensitifs sont définis selon l'échelle de Kurtzke, sans distinction entre les troubles sensitifs mineurs (paresthésies) et les autres types atteintes sensitives.

Nos résultats suggèrent qu'un examen sensitif approfondi est nécessaire pour évaluer la sévérité de la poussée.

Age et durée de la maladie

Dans notre étude, un âge supérieur à 40 ans au moment de la poussée semble également être un facteur associé à un pronostic plus péjoratif (OR = 1.29). Cossburn et al. ont montré que les patients qui récupèrent complètement de leur première poussée sont en moyenne plus jeunes que ceux qui gardent des séquelles (29 versus 33 ans) (89). Plusieurs équipes ont déjà mis en évidence une altération des capacités de récupération corrélée à l'âge du patient (89,102,103). Ces résultats suggèrent une diminution de l'efficacité des mécanismes de remyélinisation avec l'âge.

Dans notre modèle, une durée d'évolution plus courte de la maladie prédit un risque de séquelles plus important après la poussée (OR = 1.37). En effet, on sait que l'activité inflammatoire est plus marquée en début de maladie ce qui explique que les épisodes démyélinisants soient plus fréquents et plus sévères lors des premières années. A l'inverse, lorsque la maladie évolue, les symptômes neurologiques en rapport avec les poussées sont souvent moins intenses (95,96).

Ces deux résultats peuvent paraître discordants, toutefois ils traduisent les effets indépendants de l'âge et de la durée de la maladie sur le pronostic de la poussée. Alors que l'intensité des poussées va diminuer avec l'évolution de la maladie, les capacités de récupération s'altèrent avec l'âge du patient.

Score EDSS avant la poussée

Un score EDSS à zéro avant la poussée est associé à un plus grand risque de handicap à 6 mois. Dans une récente étude, Stewart et al. ont également montré que l'augmentation du score EDSS pendant la poussée était moins importante chez les patients avec un EDSS plus élevé avant la poussée (91). C'est probablement le caractère non linéaire du score EDSS qui explique ce phénomène avec une aggravation plus rapide du handicap lorsque l'EDSS est bas. Nous pensons qu'il faut considérer ce résultat avec plus de réserve. A titre d'exemple, chez un sujet asymptomatique, l'apparition d'un syndrome pyramidal irritatif non déficitaire est suffisant pour

faire passer l'EDSS de 0 à 1 alors qu'il n'y a aucun handicap significatif pour le patient. A l'inverse, lorsque le score EDSS passe de 4 à 5, le périmètre de marche qui était illimité devient inférieur à 300 mètres avec un retentissement évident sur l'autonomie.

Sévérité de la poussée

Les poussées sévères avec un score EDSS élevé constituent un facteur de risque de handicap à moyen terme dans notre étude (OR = 1.08 pour une augmentation de l'EDSS entre 1.5 et 2.5, et OR = 4.98 pour une augmentation de l'EDSS \geq 3). Ces résultats sont conformes à d'autres études qui ont montré l'impact négatif des poussées sévères sur les chances de récupération (103,118). Pour Leone et al., les poussées jugées modérées (définies par une augmentation de 3 points dans un score fonctionnel ou de 2 points dans l'un et 1 point dans l'autre ou 1 point dans trois scores fonctionnels) ou sévères (toutes combinaisons dépassant le stade modéré) multiplient respectivement par 4 et 6 le risque de séquelles (103).

4.2 VARIABLES NON RETENUES

Troubles vésico-sphinctériens

Dans la littérature, les troubles vésico-sphinctériens sont associés à une maladie plus sévère (86,91,98,100,106) et le risque de séquelles est également plus élevé lorsque les poussées impliquent une atteinte vésico-sphinctérienne (98). Toutefois, après analyses statistiques, les troubles vésico-sphinctériens ne font pas partie des variables retenues dans le modèle final. Une des raisons est probablement le nombre insuffisant de ce type de symptôme dans nos deux cohortes. Dans l'étude COPOUSEP, seulement 15 patients ont présenté des troubles vésico-sphinctériens et 25 patients dans la cohorte Bordelaise. Ces symptômes sont rarement rapportés spontanément par le patient et peuvent être sous-estimés en l'absence d'un interrogatoire exhaustif. Le bilan uro-dynamique ou plus simplement la recherche d'un résidu post-mictionnel peut aider à dépister ces symptômes et évaluer leur sévérité.

Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont des symptômes difficiles à identifier au moment d'une poussée. Une des principales raisons est l'absence de plainte du patient. En effet, la plupart des patients avec une symptomatologie cognitive pendant une poussée ne le mentionneront pas à leur neurologue comme ils le feraient pour tout autre symptôme physique. La deuxième raison est l'absence de bilan neuro-psychologique systématique chez les patients atteints de SEP et donc la difficulté pour juger de l'ancienneté de l'atteinte cognitive. Dans une étude rétrospective, Eriksson et al ont observé qu'en l'absence de symptômes cognitifs dans les cinq premières années de la maladie, le risque de développer une forme secondairement progressive était plus faible (107). De plus, Pardini et al., suggèrent que les poussées cognitives isolées favorisent un déclin cognitif plus rapide (135). Dans notre étude, seulement un patient dans l'étude COPOUSEP et 7 patients dans la cohorte Bordelaise ont présenté des troubles cognitifs, identifiés comme principal symptôme de la poussée.

Symptômes moteurs

Les symptômes moteurs n'ont pas été retenus dans notre modèle final. Ils sont pourtant considérés comme à haut risque de handicap dans la plupart des études. (86,91,92,98,99,102,106). Kalincik et al. (102) est le seul à préciser le degré de sévérité de l'atteinte motrice : légère (pas d'impact sur les activités de la vie quotidienne), modérée (impact sur les activités de la vie quotidienne) et sévère (handicap sévère avec un retentissement significatif sur la vie quotidienne). Dans cette étude, les poussées motrices étaient considérées comme modérées à sévères avec un risque de handicap résiduel plus important que les autres phénotypes, excepté pour l'atteinte cérébelleuse. Contrairement aux poussées cognitives et aux troubles vésico-sphinctériens qui sont rares au sein de nos deux cohortes, environ un tiers des patients (38.8% dans COPOUSEP et 36% dans BUH) ont présenté un déficit moteur comme principal symptôme de la poussée. Comme nous ne disposions pas des scores de Kurtzke avant la poussée de référence, la sévérité du déficit moteur au moment de la poussée a été difficile à

évaluer. Il est possible que les patients inclus dans notre étude aient présenté un déficit moteur léger à modéré qui ne constituent pas un véritable facteur de risque de mauvaise récupération.

Autres variables non retenues

Les symptômes en rapport avec une atteinte de la fosse postérieure et le sexe ne semblent pas influencer les chances de récupération après une poussée. Les précédentes études ont montré des résultats très hétérogènes qui n'ont pas permis de conclure sur l'influence de ces facteurs. Kalincik et al., ont tout de même montré une augmentation du risque de séquelles en cas de poussée cérébelleuse alors que les chances de récupération complète sont meilleures en cas d'atteinte du tronc cérébral (102).

Enfin, les symptômes visuels, attribués à des NORB n'ont pas été retenus dans notre score alors qu'il s'agit d'un phénotype classiquement associé à un meilleur pronostic de la poussée (89). Nous n'avons pas pris en compte la sévérité de l'atteinte visuelle ce qui a pu diminuer l'effet de cette variable.

5 LIMITES DE L'ETUDE

5.1 LIMITES LIEES AUX COHORTES

Tout d'abord, le faible effectif de patients dans chaque cohorte est responsable du nombre limité de certains types de poussées, notamment les poussées cognitives et vésico-sphinctériennes. Cela peut expliquer pourquoi ces variables n'ont pas été retenues dans le modèle final alors qu'elles sont typiquement associées à un mauvais pronostic évolutif de la poussée dans la littérature.

De plus, notre modèle est construit à partir de données recueillies prospectivement lors d'un essai thérapeutique dont l'objectif initial n'était pas d'étudier la valeur pronostique du phénotype des poussées. COPOUSEP a été mis au point pour répondre à la question suivante : non infériorité de la méthylprednisolone à forte dose par voie orale versus intraveineuse en terme d'efficacité et de tolérance. Les patients inclus dans COPOUSEP présentaient des poussées modérées à sévères (nécessitant un traitement par corticoïdes), définies comme une augmentation ≥ 1 point dans un ou plusieurs des scores fonctionnels de Kurtzke et aboutissant à un score ≥ 2 sur la fonction la plus touchée (≥ 3 pour la fonction sensitive). Ainsi, les poussées légères généralement associées à une meilleure récupération n'ont pas été prises en compte dans notre modèle.

Enfin, l'absence de score de Kurtzke détaillé avant la poussée est également une limite de la cohorte COPOUSEP. Nous n'avons pas pu nous référer à cette échelle pour identifier les fonctions neurologiques impliquées dans la poussée. Cependant, une description clinique détaillée était disponible pour chaque poussée, ce qui nous a permis de distinguer les nouveaux symptômes des symptômes préexistants. La fonction neurologique la plus touchée était précisée dans le formulaire de recueil par le neurologue qui avait examiné le patient lors de sa poussée. Nous avons donc pu comparer ces données à notre grille de recueil issues de l'analyse des descriptions cliniques des poussées.

Les données de la cohorte Bordelaise ont été recueillies rétrospectivement à partir des informations disponibles dans le dossier médical des patients. Contrairement à l'étude

COPOUSEP, il s'agissait d'un suivi standard et nous avons dû exclure un grand nombre de poussées avec des données manquantes. De plus, tous les patients inclus étaient traités par corticothérapie et un certain nombre de poussées légères n'ont pas été prises en compte. Enfin, certains patients de la cohorte bordelaise étaient traités par Natalizumab alors que ce traitement était un critère d'exclusion dans COPOUSEP. Nos résultats n'étaient cependant pas modifiés après l'exclusion de ce sous-groupe de patients. Le fait que nos deux cohortes ne soient pas identiques en tout point est une force de cette étude car notre échantillon est plus représentatif de la diversité des patients atteints de SEP RR.

La validation des résultats sur une cohorte de validation externe a permis de s'affranchir de l'effet centre. Cependant, nos deux échantillons correspondent à des patients suivis au CHU ce qui n'est pas tout à fait représentatif de la population standard de patients atteints de SEP RR, notamment ceux suivis en neurologie libérale.

5.2 LIMITES LIEES A LA DESCRIPTION PHENOTYPIQUE DES POUSSEES

Les symptômes neurologiques et les phénotypes des poussées ont été déterminés de manière rétrospective dans les deux cohortes. Il existe donc un risque non négligeable de biais lié au recueil de ces données : soit parce qu'elles n'ont pas été recueillies par le neurologue en charge du patient au moment de la poussée (atteinte cognitive et troubles vésico-sphinctériens notamment), soit parce qu'elles ont été mal interprétées lors de notre analyse des descriptions cliniques (difficulté pour l'interprétation des poussées multifocales). L'étude conjointe de chaque poussée par deux neurologues a permis de réduire ce biais même si il était parfois difficile de conclure sans avoir examiné le patient. Enfin, il est nécessaire d'améliorer notre description phénotypique des poussées en évaluant l'importance du déficit moteur et en quantifiant l'atteinte visuelle (acuité visuelle et champ visuel). L'atteinte des nerfs crâniens, les vertiges et le syndrome cérébelleux pourraient être répartis en un seul phénotype.

5.3 LIMITES LIEES A LA DEFINITION DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Dans notre modèle, nous avons défini l'aggravation du handicap par l'augmentation du score EDSS ≥ 1 point 6 mois après la poussée. Nous pensons que ce critère n'est peut-être pas adapté lorsque le score EDSS de référence (avant la poussée) est égal à zéro. Plusieurs études ont effectivement souligné les limites de ce score comme critère de jugement en raison de sa faible reproductibilité inter évaluateur et de son caractère non linéaire. En l'absence de meilleure alternative, l'EDSS reste actuellement le score de référence pour évaluer le handicap dans la SEP. Pour pallier ce phénomène, nous pourrions adapter le critère de jugement principal dans le cadre d'une nouvelle étude, à savoir:

- augmentation de l'EDSS de 1.5 point si l'EDSS avant la poussée est à 0
- augmentation de l'EDSS de 1 point si l'EDSS avant la poussée est compris entre 1 et 5.

5.4 LIMITES LIEES A L'ABSENCE DE MARQUEURS RADIOLOGIQUES

Il est important de discuter de l'absence de données radiologiques dans l'élaboration de notre score. L'IRM est sans aucun doute un atout majeur dans la prise en charge diagnostique, thérapeutique et pronostique des patients atteints de SEP. Cependant, en raison de son accès limité, la majorité des patients ne bénéficie pas d'une IRM cérébrale et/ou médullaire au moment de la poussée. A notre connaissance, il n'existe aucune données sur la valeur pronostique de l'IRM réalisée pendant un événement neurologique pour prédire la sévérité de la poussée et le risque de séquelles. L'intérêt principal de notre modèle est de pouvoir l'utiliser en pratique clinique quotidienne, lors de la consultation ou en hospitalisation afin d'adapter rapidement la prise en charge de la poussée. Ainsi, nous avons choisi de mettre au point un score reposant uniquement sur des critères cliniques facilement disponibles.

6 APPLICATION DANS LA PRATIQUE CLINIQUE QUOTIDIENNE

Actuellement, les corticoïdes à haute dose restent le traitement de référence en première intention pour les poussées de SEP. Les résultats du groupe d'étude Hu23F2G MS suggèrent que le délai d'instauration de la corticothérapie influence le risque de séquelles (115). Dans cet essai thérapeutique de phase 2, randomisé et contrôlé visant à démontrer l'efficacité d'un anticorps monoclonal anti-CD11/CD18 dans le traitement des exacerbations de SEP, les patients recevaient en moyenne 4 jours après le début des symptômes, soit une injection d'anticorps à 1mg/kg ou 2mg/kg, ou un placebo ou de la méthylprednisolone 1g/j pendant 3 jours. Dans le groupe corticoïde, la récupération était plus précoce et maintenue 3 mois après la poussée. Ainsi, pour les poussées jugées sévères, débiter les bolus précocement est d'autant plus important. En cas de poussées réfractaires et invalidantes malgré plusieurs bolus de corticoïdes, un traitement complémentaire est nécessaire et on recommande la réalisation d'échanges plasmatiques. De la même façon, l'efficacité de ces échanges est probablement meilleure lorsque qu'ils sont débutés précocement comme cela a été montré dans la prise en charge des poussées de neuromyéélite optique (125).

L'intérêt de notre score prédictif est de pouvoir identifier les poussées les plus à risque de séquelles afin de proposer à ces patients un traitement plus agressif et un suivi neurologique rapproché d'emblée. Les poussées sévères pourraient ainsi bénéficier d'un traitement précoce par échanges plasmatiques en association avec des corticoïdes à haute dose.

Pour cela, il a fallu définir un seuil au-delà duquel cette prise en charge plus intensive serait recommandée. Dans notre étude, nous avons considéré qu'un risque de séquelles > 50% était significatif. Dans la cohorte de validation externe, la valeur prédictive positive (probabilité que le patient s'aggrave sachant que le score est positif) et la spécificité (probabilité que le score soit négatif si le patient reste stable) du score sont satisfaisantes pour un seuil à 50% avec respectivement 0.69 (95% CI [0.50, 0.88]) et 0.94 (95% CI [0.89, 0.98]).

	COPOUSEP (n = 169)		BUH (n = 174)	
	Value	95% CI	Value	95% CI
AUC	0.82	0.73-0.91	0.71	0.62-0.80
Sensitivity	0.54	0.36-0.73	0.29	0.18-0.42
Specificity	0.92	0.85-0.98	0.94	0.89-0.98
PPV	0.72	0.50-0.92	0.69	0.50-0.88
NPV	0.83	0.74-0.92	0.74	0.67-0.81

21.3% (COPOUSEP trial) and 13.2% (BUH cohort) of patients had an expected probability of disease worsening above 50%.

Abbreviations : BUH = Bordeaux University Hospital; AUC = area under the ROC curve; PPV = positive predictive Value; NPV = negative predictive value; 95% CI = confidence interval at 95%

Table 4. Capacités pronostiques du modèle pour un seuil à 50%, dans la cohorte d'apprentissage (COPOUSEP) et dans la cohorte de validation (BUH).

Ainsi, lorsque le résultat du score est >50%, le risque d'aggravation de l'EDSS à 6 mois est suffisamment important pour proposer au patient une prise en charge plus agressive de sa poussée. A l'inverse, la valeur prédictive négative (probabilité que le patient reste stable sachant que le score est négatif) et la sensibilité (probabilité que le score soit positif si le patient s'aggrave à 6 mois) sont plus faibles avec respectivement 0.74 (95% CI [0.67, 0.81]) et 0.29 (95% CI [0.18, 0.42]). Cela signifie qu'il y a un risque plus important de faux négatif lorsque le score est < 50%. Un score <50% ne doit pas dissuader le neurologue de traiter la poussée.

7 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans cette étude, nous avons mis au point un score clinique qui permet de prédire la récupération à 6 mois d'une poussée chez les patients atteints de SEP rémittente. Cet outil facilement applicable en pratique clinique quotidienne doit permettre de guider les neurologues dans la prise en charge des poussées. Notre étude apporte une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des poussées, indispensable pour informer et conseiller les patients de manière plus personnalisée.

Dans la continuité de ce travail, nous souhaitons réaliser une nouvelle étude, prospective et multicentrique menée sur une large cohorte de patients, suivis aux CHU de Rennes et Nantes. L'intérêt est double : améliorer notre modèle actuel sur une autre cohorte de validation externe et améliorer le score grâce à des données plus fiables, en tenant compte des biais de cette étude. Pour cela, un cahier de poussée est en cours d'élaboration, il permettra de renseigner chaque événement démyélinisant de manière plus détaillée (Annexe 4). Enfin, SMILE pourrait être un outil intéressant pour l'évaluation de la sévérité des épisodes neurologiques dans les futures études randomisées et contrôlées sur le traitement des poussées de SEP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1995;161:11-22.
2. Murray J. Prelude to the framing of a disease: multiple sclerosis in the period before Charcots Leçons. *Int MS J.* déc 2004;11(3):79-85.
3. Rascol A, Clanet M. [Multiple sclerosis From Charcot and Vulpian to the present time]. *Rev Neurol (Paris).* 1982;138(12):921-30.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
5. Confavreux C, Vukusic S. [The natural history of multiple sclerosis]. *Rev Prat.* 30 juin 2006;56(12):1313-20.
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):3-13.
7. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 28 sept 2000;343(13):938-52.
8. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS One.* 2015;10(7):e0132033.
9. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2011;82(10):1132-41.
10. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand.* févr 1975;51(2):110-36.
11. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol.* juin 2017;264(6):1185-92.
12. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollot F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler.* août 2012;18(8):1108-15.
13. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain J Neurol.* juill 2010;133(Pt 7):1889-99.
14. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 oct 2003;100(22):12877-82.
15. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* juill 2014;13(7):700-9.

16. Compston A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29 oct 1999;354(1390):1623-34.
17. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* nov 2013;45(11):1353-60.
18. Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler.* juin 2009;15(6):661-7.
19. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* déc 1995;47(4-5):425-48.
20. Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain J Neurol.* mai 2000;123 (Pt 5):968-74.
21. Michel L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* juin 2018;174(6):372-7.
22. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* mars 2015;14(3):263-73.
23. Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* juin 2009;22(3):201-6.
24. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juin 2010;67(6):824-30.
25. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain J Neurol.* juill 2010;133(Pt 7):1869-88.
26. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* juin 2010;9(6):599-612.
27. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2832-8.
28. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol.* avr 2007;254(4):471-7.
29. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 1 sept 2009;73(9):696-701.
30. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler.* juin 2007;13(5):610-5.

31. O’Gorman CM, Broadley SA. Smoking increases the risk of progression in multiple sclerosis: A cohort study in Queensland, Australia. *J Neurol Sci.* 15 nov 2016;370:219-23.
32. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol.* oct 2015;72(10):1117-23.
33. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 5 févr 2013;80(6):548-52.
34. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TIA, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler.* sept 2013;19(10):1323-9.
35. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* mars 2011;134(Pt 3):653-64.
36. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology.* 11 mars 2014;82(10):865-72.
37. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* juin 2014;27(3):246-59.
38. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* juill 2015;4(4):329-33.
39. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* avr 1996;46(4):907-11.
40. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 25 oct 2008;372(9648):1502-17.
41. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 16 nov 2000;343(20):1430-8.
42. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol.* mars 2006;129(Pt 3):606-16.
43. Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, Bajoux E, Leray E, Michel L, et al. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 16 mai 2019;1352458519848090.
44. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, Montalban X, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* juin 1997;120 (Pt 6):1085-96.

45. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
46. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
47. Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, Tintoré M, Río J, Polman CH, et al. Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology*. 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1084-91.
48. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain J Neurol*. avr 2003;126(Pt 4):770-82.
49. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. mars 2006;129(Pt 3):595-605.
50. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. sept 2008;15(9):916-21.
51. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. juill 2010;133(Pt 7):1900-13.
52. Ramsaransing GSM, De Keyser J. Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand*. juin 2006;113(6):359-69.
53. Edan G. [Aggressive multiple sclerosis. Definition and specific therapeutic indication]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 14 févr 2004;33(3):187-91; discussion 192.
54. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juin 2000;47(6):694-706.
55. Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Huang YH, Söderström M. Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. *Mult Scler*. mars 2003;9(2):135-41.
56. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. juill 2015;21(8):1013-24.
57. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2013;84(8):909-14.
58. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1079-83.

59. Thouvenot E, Orsini M, Daures J-P, Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* mars 2015;22(3):564-9.
60. Gresle MM, Butzkueven H, Shaw G. Neurofilament proteins as body fluid biomarkers of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler Int.* 2011;2011:315406.
61. Malmeström C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology.* 23 déc 2003;61(12):1720-5.
62. Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling M, et al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 5 avr 2011;76(14):1206-13.
63. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Ropele S, Mader A, Trentini A, et al. CSF neurofilament and N-acetylaspartate related brain changes in clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* avr 2013;19(4):436-42.
64. Disanto G, Adiutori R, Dobson R, Martinelli V, Dalla Costa G, Runia T, et al. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2016;87(2):126-9.
65. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler.* mars 2010;16(3):287-92.
66. Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tumani H. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* avr 2006;12(2):143-8.
67. Comabella M, Fernández M, Martin R, Rivera-Vallvé S, Borrás E, Chiva C, et al. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* avr 2010;133(Pt 4):1082-93.
68. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain J Neurol.* avr 2015;138(Pt 4):918-31.
69. Rejdak K, Eikelenboom MJ, Petzold A, Thompson EJ, Stelmasiak Z, Lazeron RHC, et al. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology.* 26 oct 2004;63(8):1439-45.
70. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* nov 1997;120 (Pt 11):2059-69.
71. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* mars 2008;131(Pt 3):808-17.
72. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, Swanton JK, Plant GT, Thompson AJ, et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after

- 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2010;81(2):204-8.
73. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet Lond Engl*. 20 mars 1999;353(9157):964-9.
 74. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee J-C, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 12 nov 2002;59(9):1412-20.
 75. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2013;84(10):1082-91.
 76. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J, Seidl Z, Havrdova E, et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2012;7(11):e50101.
 77. Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, Miller DH, Cipelotti L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2008;79(8):955-8.
 78. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. févr 2004;61(2):217-21.
 79. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 23 nov 2010;75(21):1933-8.
 80. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BMJ, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 1 janv 2013;80(1):69-75.
 81. Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, Bendfeldt K, et al. Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology*. nov 2013;269(2):542-52.
 82. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tur C, Castelló J, Río J, et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler*. mars 2018;24(3):301-12.
 83. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, Swanton JK, Miszkiel KA, Wheeler-Kingshott CG, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. avr 2017;23(5):665-74.
 84. Eden D, Gros C, Badji A, Dupont SM, De Leener B, Maranzano J, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. *Brain J Neurol*. 1 mars 2019;142(3):633-46.

85. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain J Neurol.* déc 1990;113 (Pt 6):1597-628.
86. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci.* 15 oct 1999;168(2):96-106.
87. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain J Neurol.* juill 2010;133(Pt 7):1914-29.
88. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* déc 2006;63(12):1686-91.
89. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler.* janv 2012;18(1):45-54.
90. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2008;79(12):1368-74.
91. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* févr 2017;23(2):266-76.
92. Riise T, Grønning M, Fernández O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand.* mars 1992;85(3):212-8.
93. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calò A, De Robertis F, Serio G, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 1995;58(3):300-6.
94. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 21 juin 2007;356(25):2603-13.
95. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler.* août 2012;18(8):1152-8.
96. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen S, Bacchetti P, Waubant E. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology.* 17 févr 2009;72(7):602-8.
97. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2015;44(4):199-214.

98. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci.* 15 août 2001;189(1-2):13-21.
99. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 15 janv 2013;324(1-2):29-33.
100. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlaş N, Ağaoğlu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology.* sept 1998;51(3):765-72.
101. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain J Neurol.* févr 1993;116(Pt 1):117-34.
102. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler.* oct 2014;20(11):1511-22.
103. Leone MA, Bonissoni S, Collimedaglia L, Tesser F, Calzoni S, Stecco A, et al. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler.* mai 2008;14(4):485-93.
104. West T, Wyatt M, High A, Bostrom A, Waubant E. Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology.* 12 sept 2006;67(5):809-13.
105. Hutchinson M. Relapses do not matter in relation to long-term disability: commentary. *Mult Scler.* déc 2011;17(12):1417.
106. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology.* 24 déc 2002;59(12):1922-8.
107. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* juin 2003;9(3):260-74.
108. Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. [Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases]. *Arq Neuropsiquiatr.* juin 2000;58(2B):460-6.
109. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler.* févr 2001;7(1):59-65.
110. Baghizadeh S, Sahraian MA, Beladimoghadam N. Clinical and demographic factors affecting disease severity in patients with multiple sclerosis. *Iran J Neurol.* 2013;12(1):1-8.

111. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* mai 2005;4(5):281-8.
112. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* févr 2012;11(2):157-69.
113. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* janv 2013;10(1):97-105.
114. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 1987;50(5):511-6.
115. Lublin F and Hu23F2G MS Study Group. A phase II trial of anti-CD11/CD18 Monoclonal Antibody in Acute Exacerbations of Multiple Sclerosis (Abstract S45.006). *Neurology.* 1999;52 (suppl 2):A290-1.
116. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 déc 2012;12:CD006921.
117. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 5 sept 2015;386(9997):974-81.
118. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol.* févr 2008;255(2):280-7.
119. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* déc 1999;46(6):878-86.
120. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology.* 8 janv 2002;58(1):143-6.
121. Llufríu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Ríó J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology.* 22 sept 2009;73(12):949-53.
122. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma Exchange Therapy in Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis. *Blood Purif.* 2009;28(2):108-15.
123. Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, et al. Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134583.
124. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the

- Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 18 janv 2011;76(3):294-300.
125. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K-D, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. févr 2016;79(2):206-16.
 126. Brochet B, Deloire M, Ouallet J-C, Dulau C, Germain C, Perez P, et al. ECTRIMS 2016. London. Double-blind controlled randomised trial of plasma exchanges compared to sham-plasma exchanges in moderate to severe relapses of multiple sclerosis.
 127. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: A 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol*. août 2004;56:303-6.
 128. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». *Ann Neurol*. déc 2005;58(6):840-6.
 129. Tibshirani, R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1996;58(1):267-88.
 130. Kyung et al. Penalized Regression, Standard Errors, and Bayesian Lassos. *Bayesian Anal*. juin 2010;5(2):369-411.
 131. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. 2014;
 132. Goeman J. L1 Penalized Estimation in the Cox proportional hazards model. *Biom J*. févr 2010;52(1):70-84.
 133. Foucher Y, Danger R. Time dependent ROC curves for the estimation of true prognostic capacity of microarray data. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 22 nov 2012;11(6)(Article 1).
 134. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 9 déc 2003;61(11):1528-32.
 135. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2014;85(9):1035-7.

ANNEXES



Annexe 2: Score EDSS. D'après Kurtzke JF. Neurology. 1983;33:1444-1452.

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983; 33: 1444-1452

SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

Annexe 4 : Formulaire de recueil des poussées en vue d'une étude prospective

Patient – Histoire de la maladie

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

Critères d'inclusion :

- Consentement OFSEP.....
- SEP RR McDonald 2017
- Absence de passage en forme progressive
- Absence de poussées dans les 3 derniers mois.....

Date de début clinique de la maladie :

Dernier EDSS avant la poussée : (le / /) Ne sait pas

Evaluation initiale de la poussée - T₀

Date de début des symptômes de la poussée :

Date de la visite T₀ :

Traitement de fond à T₀ (date de début le / /) :

Facteurs confondants (fièvre, infection, stress, déménagement...) :

Non Oui

Description clinique de la poussée lors de l'examen à T₀ :

Diagnostic topographique de la poussée :

- | | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Encéphalique | <input type="checkbox"/> Fosse postérieure | <input type="checkbox"/> Monofocale |
| <input type="checkbox"/> Médullaire | <input type="checkbox"/> Ne sait pas | <input type="checkbox"/> Multifocale |
| <input type="checkbox"/> Nerf optique | | |

EDSS pendant la poussée :

Scores de Kurtzke :

Pyramidal : Sensitif : Cérébelleux : Tronc cérébral : Sphincters :
Visuel : Cérébral :

Poussée confirmée : Oui Non

Traitement de la poussée :

- Date de début du traitement :
- Methylprednisoloneg/j pendant..... jours
 IV PO

Phénotype de la poussée :

*Les signes neurologiques détaillés ci-dessous doivent correspondre uniquement à des **nouveaux** symptômes neurologiques. Plusieurs cases peuvent être cochées.*

	oui	non
Atteinte motrice		
- déficit moteur.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- syndrome pyramidal irritatif)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sensitifs objectifs (hypoesthésie épicrotique, thermoalgique, hypopallesthésie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sensitifs subjectifs (paresthésies, dysesthésies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ataxie proprioceptive (trouble de la marche en rapport avec une atteinte proprioceptive)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles visuels (névrite optique)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte cérébelleuse (syndrome cérébelleux statique, cinétique, nystagmus en rapport avec une atteinte cérébelleuse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte des nerfs crâniens (paralysie oculomotrice, paralysie faciale, névrite vestibulaire, névralgie trijéminal...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles vésico-sphinctériens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Multifocal.....

Evolution à 1 mois - T₁

1) Evaluation téléphonique 30 jours après le début des symptômes (cf questionnaire téléphonique)

2) Evaluation en consultation 30 jours après le début des corticoïdes (+/- 3 jours) = T₁

- Récupération de la poussée selon le **neurologue** :

Complète Incomplète

Symptômes persistants :

- Récupération de la poussée selon le **patient** :

Complète Incomplète

Symptômes persistants :

Description clinique à T₁ :

EDSS à T₁ :

Scores de Kurtzke :

Pyramidal : Sensitif : Cérébelleux : Tronc cérébral : Sphincters :

Visuel : Cérébral :

Evolution à 6 mois – T₆

Evaluation en consultation 6 mois après le début des corticoïdes (+/- 15 jours) = T₆

- Récupération de la poussée selon le **neurologue** :

Complète Incomplète

Symptômes persistants :

- Récupération de la poussée selon le **patient** :

Complète

Incomplète

Symptômes persistants :

Description clinique à T₆:

EDSS à T₆:

Scores de Kurtzke :

Pyramidal : Sensitif : Cérébelleux : Tronc cérébral : Sphincters :

Visuel : Cérébral :

Traitement de fond T₆ (date de début le / /) :

IRM dans les 6 mois suivant la poussée (le / /) :

• **Cérébrale**

Charge lésionnelle

Stable

Augmentée / Nombre de nouveaux hypersignaux : _____ / Localisation (supratentorial, infratentorial, périvericulaire, juxtacorticale, nerf optique)

: _____

Rehaussement

Supratentorial

Infratentorial

Non

Ne sait pas

• **Médullaire**

Charge lésionnelle

Stable

Augmentée / Nombre de nouveaux hypersignaux : _____ / Localisation (cervical, dorso-lombaire): _____

Rehaussement

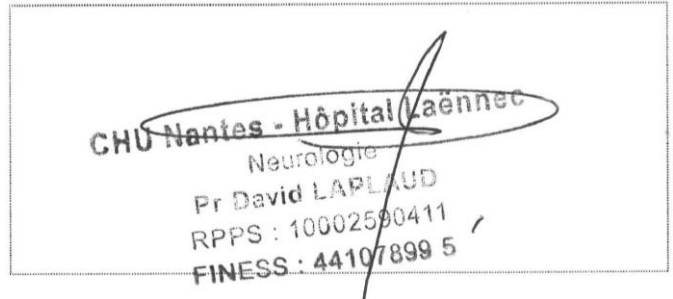
Cervical

Dorso-lombaire

Non

Ne sait pas

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur David-Axel LAPLAUD

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Laure MICHEL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : LEJEUNE

PRENOM : Flora

**Titre de Thèse : MISE AU POINT D'UN SCORE PREDICTIF DE LA SEVERITE
DES POUSSEES DE SEP**

RESUME

Dans la Sclérose en plaques de forme rémittente, la sévérité des poussées est extrêmement variable et le risque de handicap résiduel est difficile à prédire. A partir des données de 186 patients, issues de l'essai thérapeutique COPOUSEP, nous avons mis au point un score clinique, capable de prédire le risque de séquelles (augmentation ≥ 1 point du score EDSS) six mois après une poussée. Notre modèle a ensuite été validé à partir d'une cohorte monocentrique indépendante, constituée de 175 patients. Six variables ont été retenues dans le score final : âge > 40 ans, courte durée d'évolution de la maladie, ataxie proprioceptive, absence de troubles sensitifs subjectifs, score EDSS = 0 avant la poussée, augmentation ≥ 1.5 points du score EDSS pendant la poussée. Cet outil facilement applicable en pratique clinique quotidienne doit permettre d'informer les patients de manière plus personnalisée sur leur risque de séquelles et de guider les neurologues dans la prise en charge des poussées.

MOTS-CLES

Sclérose en plaques – Phénotype des poussées – Séquelles – Score prédictif – Pronostic