



HAL
open science

Évaluation des critères diagnostiques de SEP dans une cohorte de patients CIS suivie pendant 15 ans

Fouzia Fela

► **To cite this version:**

Fouzia Fela. Évaluation des critères diagnostiques de SEP dans une cohorte de patients CIS suivie pendant 15 ans. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02079867

HAL Id: dumas-02079867

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02079867>

Submitted on 26 Mar 2019

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

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

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2018

Thèse n° 2018 - 83

Évaluation des critères diagnostiques de SEP
dans une cohorte de patients CIS suivie
pendant 15ans

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Mention Neurologie

Présentée et soutenue publiquement le 6 septembre 2018 par

Fouzia FELA
Née le 22 juin 1989

Président de Jury : Monsieur le Professeur Pierre KRYSTKOWIAK

Juges : Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Jean-Michel MACRON

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELOT

Monsieur le Docteur Abdellatif AL KHEDR

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Antoine GUEGUEN

REMERCIEMENTS

A mon président de jury

Monsieur le Professeur Pierre KRYSKOWIAK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Président de la CME

Cher Professeur, je tenais à vous remercier d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

C'est un honneur pour moi de voir mon travail évalué par vos soins.

Je tenais également à vous remercier pour votre bienveillance, et votre soutien durant toutes ces années m'ayant permis de concrétiser mes projets.

Soyez assuré, cher Professeur, de mon profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IREM de recherche du GIE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Recevez tous mes remerciements pour l'attention que vous avez porté à mon sujet de thèse et pour avoir accepté de juger mon travail.

Merci également pour votre sympathie à mon égard lors de nos rencontres au Staff de Neurovasculaire.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Michel MACRON

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Physiologie)

Chef du Service Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux

Pôle Autonomie

Recevez mes remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre accueil dans le service des explorations fonctionnelles et merci pour toutes ces vacances riches en enseignements.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de Réadaptation)

Responsable du Centre d'activité MPR Orthopédique

Pôle "Autonomie"

Recevez mes remerciements pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. C'est un honneur pour moi de voir mon travail évalué par vos soins.

Soyez assuré de tout mon respect.

Monsieur le Docteur Abdellatif AL KHEDR

Praticien Hospitalier

Neurologie

Recevez mes remerciements pour avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Je tiens également à vous remercier pour votre enseignement ainsi que pour vos conseils bienveillants durant ces 4 années.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Dr Antoine GUEGUEN

Praticien Hospitalier

Neurologie- Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild

Je tenais à vous remercier de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté de devenir mon directeur de thèse.

Merci pour votre aide, votre accompagnement et votre soutien.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A toi maman, qui mérite ce diplôme tout autant que moi. Merci pour ton soutien sans faille.

A toi Papa, qui m'a encouragé dans mes ambitions.

Sarah....oooh Sarah.....quand je repense à tous ces coaching téléphoniques....j'aurais dû te rémunérer !

A mes Tantes, merci d'avoir apporté de la joie et de l'humour à chaque moment difficile.

A Lydia, ma sœur de cœur, inséparables depuis 11 ans et encore de grandes aventures à vivre ensemble....Tic et Tac sont dans la place....

A Younes, ma personne de confiance, sans qui cet internat n'aurait pas été le mêmepourtant à St Quentin ça s'annonçait rude !!

A Soumaya, aussi torturée que moi.... mais toujours de bon conseil ! Apparemment on est les mêmes ! Enfin, tu me dis **QUOI** !!

A Aline, merci pour ton écoute, ta gentillesse et surtout merci de prendre le volant pendant nos voyages !! (Eh ouiii toujours pas le permis...)

A Nesrine et Hélène, et à ces bons moments passés dans les chambres bleues de l'internat !!!

A Sarah et Eva, qui me suivent depuis le collège et avec qui j'ai passé des moments exceptionnels.

A ceux que la vie éloigne mais que je n'oublie pas, à tous ces bons moments passés ensemble ... *A Héléna, Grégoire, Bouchra, Wissale, Awatif, Julia, Nesrine, Emeraude, Kader...*

Aux TIR's Boys, vous avez rendu cet internat et les années à Saint Vincent encore plus inoubliables.... « Frères d'Armes ».

Aux Fantastiques, Girls Band au Tooop. Forcément ça rapproche de côtoyer « couette couette ».

A Mister Zouitina, merci pour ton enseignement, pour ces visites humoristiques....on peut remercier les *RAts* pour ça ! Et encore merci pour ton oreille attentive.

A ces femmes de l'ombre qui ont rendu notre quotidien plus facile, par leur sourire, leur gentillesse et leur professionnalisme : *A tati Odile, Isabelle, Beatrice, ma petite Leila, Hélène, Sabrina.*

A Benjamin, ta sérénité et le décryptage de tes expressions faciales me manqueront....*A Simone*, la snipeuse de rêves !!HaHa

A Emmanuel, nous ne sommes d'accord sur rien mais *Friends* c'est trop bien !!!

A mes cointernes : Mélodie, William, Alexandre, Yann, Mathilde, Ines, Carole, Jeanne, Elisa, Mickael...

Merci aux neurologues amiénois : au Professeur Godefroy, à Chantal Lamy, Sandrine Canaple, Bertille, Philippe, Audrey, Mélanie, Daniela et Claire. Mais aussi plus généralement aux neurologues des Hauts de France, Richard Roos-Weil, Pierre-Yves Garcia, Mélanie Flament, Thomas Hussein, Jean-Claude Bouffeteau, Amr el Khouli et Mister Mejias.

A IONUT tout particulièrement pour m'avoir enseigné les hiéroglyphes pendant les visites, réparer mon téléphone et tenter de me faire aimer les chats...sans succès.

Au Dr TIR, votre exigence et votre rigueur nous poussent tous les jours un peu plus vers l'excellence. Merci

Aux Neurologues de la Fondation Rothschild, merci pour vos enseignements et merci de m'intégrer prochainement dans votre équipe.

Aux équipes paramédicales des services de Neurologie de Compiègne, de Saint Quentin et du CHU d'Amiens. A Dali, femme d'une gentillesse inquantifiable.

Merci à l'équipe des EFSN pour votre gentillesse et votre patienceAhhh qu'il était dur ce premier canal carpien Décharges doubles directs ?! et puis pas d'onde F sur le radial ?!

Table des matières

Liste des abréviations

1. Généralités.....	13
1.1. Épidémiologie.....	13
1.2. Physiopathologie.....	13
1.3. Étiologies.....	14
2. Formes cliniques et évolutives.....	14
2.1. La poussée.....	15
2.2. La progression.....	15
2.3. Classification des formes évolutives.....	15
2.3.1. RIS.....	16
2.3.2. CIS.....	16
2.3.3. SEP-RR.....	16
2.3.4. SEP-SP.....	16
2.3.5. SEP PP.....	16
2.3.6. SEP active et inactive.....	16
3. Critères diagnostiques de SEP.....	17
3.1. Evolution des critères diagnostiques.....	17
3.2. Critères de Poser.....	19
3.3. Critères McDonald 2001.....	19
3.4. Critères McDonald 2005.....	21
3.5. Critères McDonald 2010.....	22
3.6. Critères MAGNIMS.....	23
3.7. Critères McDonald 2017.....	24
4. Contexte de travail.....	26
5. Objectif.....	28
6. Matériel et Méthode.....	28
6.1. Population.....	28
6.2. IRM cérébrale et médullaire.....	29
6.3. Ponction lombaire.....	30
6.4. Définitions.....	30
6.4.1. Critères IRM de la DIS Paty, Barkhof, Swanton.....	30
6.4.2. Critères McDonald 2010/2017.....	30
6.5. Analyse statistique.....	31
7. Résultats.....	31
7.1. Population.....	31
7.2. Performances des tests diagnostiques.....	33
7.2.1. Paty, Barkhof et Swanton.....	33
7.2.2. BOC.....	33
7.2.3. Critères McDonald 2010/2017 : prise en charge initiale.....	34
7.2.4. Critères McDonald 2010/2017 : suivi.....	35
8. Discussion.....	37
9. Conclusion.....	41

Références bibliographiques

Liste des Abréviations

ADEM : Encéphalomyélite aiguë disséminée
BOC : Bandes oligoclonales
CIS : Syndrome cliniquement isolé
DIS : Dissémination spatiale
DIT : Dissémination temporelle
DS : Déviation standard
EBV : Epstein-Barr virus
EDSS : Expanded Disability Status Scale
HLA : Human leucocyte antigen
LCR : Liquide céphalo-rachidien
NMO : Neuromyélie optique
NORB : Névrite rétrobulbaire
RIS : Syndrome radiologiquement isolé
Se : Sensibilité
Spe : Spécificité
SEP : Sclérose en plaques
SEP-CD : Sclérose en plaques cliniquement définie
SEP-RR : Sclérose en plaques rémittente-récurrente
SEP-PP : Sclérose en plaques primaire progressive
SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive
SNC : Système nerveux central
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

1. Généralités

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central (SNC) pouvant conduire à une perte axonale. C'est une maladie auto-immune mettant en jeu l'immunité spécifique et innée.

1.1. Épidémiologie

Elle touche environ 2.5 millions d'individus dans le monde.

Sa répartition est hétérogène dans le monde mais également sur le territoire français.

Il est décrit un gradient nord-sud dans l'hémisphère Nord, un gradient sud-nord dans l'hémisphère Sud. Cette règle comporte néanmoins des exceptions [1].

En France la prévalence et l'incidence de la SEP sont plus élevés dans le Nord Est que dans le Sud-Ouest [2-4].

A l'échelle nationale la prévalence est estimée à 94,7 pour 100 000 habitants d'après une étude basée sur le système d'assurance-maladie [5].

Les femmes sont plus fréquemment touchées que les hommes avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme. Elle touche principalement l'adulte jeune.

1.2. Physiopathologie

Différentes cellules effectrices sont identifiées comme jouant un rôle dans sa physiopathologie.

Les lymphocytes T CD4 peuvent, en s'activant, s'engager dans différentes voies, notamment la voie TH2 qui serait une voie anti-inflammatoire et donc protectrice contre la sclérose en plaques, mais aussi la voie TH1 et TH 17 pro-inflammatoire [6].

Dans la sclérose en plaques, les cellules T CD4 s'activent au contact d'un antigène non déterminé, traversent la barrière hémato-encéphalique, pénètrent dans le système nerveux central où elles sont réactivées au contact des cellules présentatrices d'antigènes, qui induisent une réponse inflammatoire [7].

Les lymphocytes T CD8 sont également impliqués. Ils sont retrouvés dans les lésions actives. Au contact du CMH 1, ils sécrètent la Perforine, responsable de lésions axonales.

Les lymphocytes B peuvent être trouvés dans le parenchyme cérébral, les méninges et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les plasmocytes produisent des anticorps oligoclonaux détectables dans le LCR [8].

Ces différents mécanismes sont responsables d'une atteinte focale de la substance blanche et

d'une atteinte plus diffuse de la substance blanche et grise. Des cytokines pro-inflammatoires induisent l'activation de la microglie et des macrophages qui produisent des médiateurs pro-inflammatoires conduisant à une démyélinisation et une perte axonale [9].

Il peut exister, un mécanisme de remyélinisation qui se met en place participant à la récupération clinique [10].

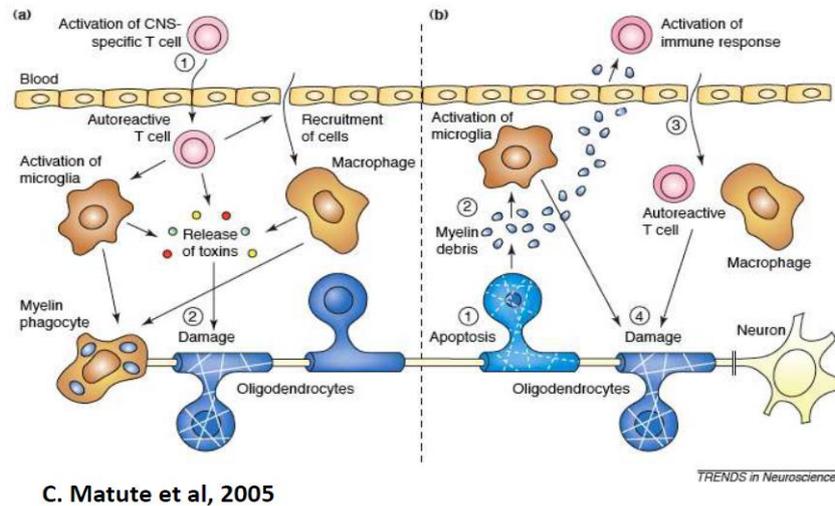


Figure 1. Différents mécanismes impliqués dans la formation de lésions de sclérose en plaques

1.3. Étiologies

La SEP est une pathologie multifactorielle influencée par la génétique et les facteurs environnementaux.

La susceptibilité génétique serait expliquée par une atteinte de gènes codant pour les protéines de l'immunité dont le gène HLA ainsi que les gènes codant pour les récepteurs à IL2 et IL7 [11] [12].

Parmi les facteurs environnementaux les plus connus, on retrouve la carence en vitamine D [13], le tabagisme [14], l'infection à EBV [15]. La vaccination contre l'hépatite B a également été évoquée dans la littérature sans que son imputabilité ne soit retenue.

2. Formes cliniques et évolutives

Pendant longtemps les définitions des formes évolutives n'étaient pas consensuelles.

C'est en 1996 que Lublin et coll [16] établissent une classification des phénotypes cliniques afin de standardiser la terminologie. Cela facilitera l'inclusion dans les protocoles et les échanges entre médecins. Cette classification a été révisée en 2014 par Lublin et coll [17]. Elle introduit la notion d'activité sur le plan clinique et de l'imagerie.

2.1. La poussée

McAlpine définissait la poussée comme la survenue de nouveaux symptômes neurologiques ou la résurgence de symptômes anciens. C'est en 1965 que Schumacher [18] propose une nouvelle définition :

La poussée se définit comme l'apparition aiguë de nouveaux symptômes neurologiques ou la réapparition d'anciens symptômes en l'absence d'épisode infectieux ou de fièvre, et durant plus de 24 heures. Deux poussées doivent être séparées de 30 jours minimum.

2.2. La progression

Les lésions focales peuvent se manifester par des poussées ou être silencieuses.

Les poussées sont une manifestation d'une inflammation focale (plaque).

Elles peuvent être à l'origine de séquelles et induire une aggravation du handicap.

Une progression du handicap peut survenir indépendamment des poussées et être aussi à l'origine d'une aggravation. Une inflammation diffuse et des phénomènes dégénératifs sont à l'origine de la progression.

L'évaluation du handicap est basée sur l'EDSS (Expanded Disability Status Scale).

C'est en 1954 que Kurtze propose une échelle afin d'évaluer les paramètres fonctionnels neurologiques chez les patients atteints de SEP. Cette échelle a connu plusieurs modifications avec une version finale présentée en 1983.

Cette échelle permet de monitorer l'évolution neurologique du patient et de mieux apprécier le handicap fonctionnel.

Elle se présente sous la forme d'une cotation échelonnée de 0 à 10 allant de l'examen neurologique normal jusqu'au décès du patient.

La définition de la progression du handicap la plus couramment utilisée est une augmentation d'un point d'EDSS persistante pendant au moins six mois pour les patients ayant un score EDSS inférieur à 5.5 ou une augmentation de 0,5 pour les patients présentant un score EDSS de 6 ou plus [19][20]. Cette augmentation de l'EDSS survient en l'absence de poussée.

2.3. Classification des formes évolutives

La classification proposée par Lublin en 1996 [16] définit plusieurs formes : la forme récurrente-rémittente (RR), la forme secondairement progressive (SP), la forme progressive-récurrente (PR) et enfin la forme primaire progressive (PP).

La forme récurrente-progressive a été abandonnée.

La classification révisée de 2014 [17] précise la définition du syndrome cliniquement isolé

(CIS), syndrome radiologiquement isolé (RIS), et introduit la notion d'activité et de progression de la maladie comme deux mécanismes indépendants pouvant conduire à l'aggravation du handicap.

2.3.1. RIS

Il s'agit de la présence à l'imagerie d'arguments en faveur d'un processus démyélinisant sans signe clinique associé.

Le comité préconise le suivi de ces patients.

2.3.2. CIS

Il s'agit du premier épisode neurologique démyélinisant. L'atteinte du SNC peut être monofocale ou multifocale. L'imagerie est compatible avec une atteinte démyélinisante mais ne répond pas aux critères de SEP. Le CIS peut être un événement isolé ou évoluer vers la SEP et être ainsi inaugurale d'une SEP-RR.

2.3.3. SEP-RR

C'est une forme clinique qui se caractérise par la survenue de rechutes ou poussées suivies d'une récupération complète ou incomplète du déficit.

La SEP-RR peut évoluer en SEP secondairement progressive.

2.3.4. SEP-SP

Cette forme clinique est caractérisée par une aggravation progressive du handicap avec ou sans poussées.

Le diagnostic de la forme SP se fait par l'interrogatoire et généralement de façon rétrospective.

2.3.5. SEP-PP

Évolution d'emblée progressive de la maladie avec installation irréversible d'un handicap. L'évolution peut également être marquée par la survenue de poussées.

2.3.6. SEP active et inactive

Les notions de rémission et de progression permettent de caractériser un processus global d'évolution. Afin de fournir des informations temporelles sur le processus de la maladie en cours, la notion d'activité a été intégrée.

Une SEP active est caractérisée par la survenue de poussée clinique ou à l'imagerie de signe d'activité (lésion prenant le contraste, une majoration des lésions T2 ou élargissement de lésions pré existantes).

Pour les formes progressives, il est proposé d'apporter des informations supplémentaires sur la progression du handicap.

Ces précisions ont pour but de mieux caractériser les formes de SEP pouvant servir de base à la conception d'essais thérapeutiques.

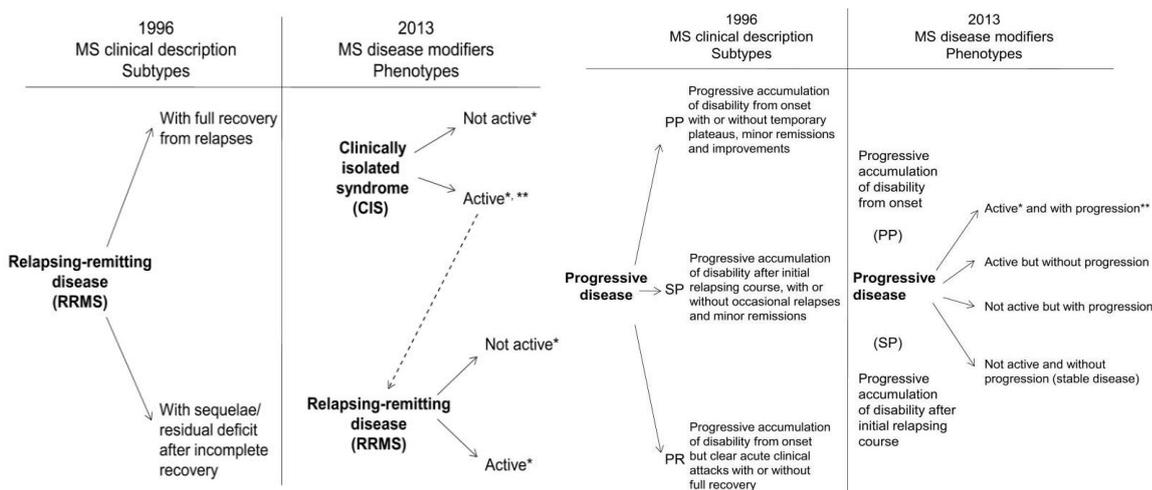


Figure 2. Description des phénotypes de la SEP-RR et de la SEP progressive selon la classification 1996 et 2014 de Lublin (D'après Lublin et coll. 2014)

3. Critères Diagnostiques de Sclérose en plaques

Le diagnostic de SEP est basé sur les principes de dissémination spatiale et temporelle avec l'exclusion des diagnostics différentiels.

3.1. Évolution des critères

En 1868, Jean-martin Charcot propose des critères afin de mieux caractériser cette maladie. Les critères ne sont pas formels mais une description des symptômes est apportée. Il s'agit de la triade dysarthrie, tremblement et ataxie.

De nombreux travaux ont par la suite été publiés tentant de proposer des critères diagnostiques. Parmi les plus connus, on citera la classification d'Allison et Millar en 1954 [21] qui décrit 3 catégories : SEP précoce, probable et possible.

La forme précoce concerne les patients qui ont dans leur histoire présenté des symptômes évocateurs de SEP.

La forme probable concerne les patients présentant une évolution rémittente avec un handicap. Et enfin, la forme possible s'applique aux patients avec un tableau dit «évocateur».

Le principe de dissémination temporelle est pris en compte dans cette classification.

En 1965, Broman et coll [22] abordent les principes de dissémination spatiale et temporelle dans leur classification. Ces principes sont à la base des classifications ultérieures. Ils intègrent l'âge de début de la maladie, l'importance des signes cliniques évocateurs de SEP, l'atteinte multifocale, le nombre de poussées ainsi que les récurrences.

En 1965, Schumacher et coll [23] décrivent la SEP cliniquement définie afin de faciliter l'inclusion dans les essais thérapeutiques. La description est purement clinique et l'expérience du clinicien prime. Ces critères ont été longtemps utilisés comme le Gold standard. L'âge de début des symptômes doit se situer entre 10 et 50 ans. Des signes cliniques objectifs d'atteinte du SNC dans plus de 2 localisations et prédominants à la substance blanche doivent être observés. Le patient doit présenter plus de deux épisodes neurologiques durant plus de 24h, séparés de 1 mois, sans progression clinique. Les diagnostics différentiels doivent être éliminés.

D'autres critères ont été proposés en 1972 par McAlpine, Lumsden et Acheson [24]. La SEP est dite probable lorsqu'il est difficile d'obtenir une histoire fiable de la maladie ou possible lorsqu'il existe des signes cliniques évocateurs d'événements neurologiques anciens. L'atteinte du LCR y est évoquée mais de façon imprécise.

En 1976, Rose et coll [25], apportent une nouvelle approche de la SEP probable et possible. La SEP est dite probable lorsqu'il y a deux épisodes concernant une même localisation ou l'atteinte d'un seul site avec des signes multiples. Elle est dite possible lorsqu'il y a deux épisodes neurologiques associés à une symptomatologie pauvre.

En 1977, McDonald et Halliday [26] insistent sur l'anatomopathologie qui pose le diagnostic de certitude.

Ces classifications ont pour obstacle une terminologie non uniforme et la subjectivité de l'examineur.

De nouvelles classifications voient le jour afin de standardiser les critères. Ces dernières s'aident des examens paracliniques.

En 1983 sont publiés les critères de Poser [27] puis en 2001, les critères McDonald [28]. Ces derniers seront actualisés en 2005[29], 2010[30] et 2017 [31]. Nous aborderons également les critères MAGNIMS publiés en 2016 [32].

Ils permettent de diagnostiquer la SEP de forme rémittente récurrente sur laquelle se porte notre étude.

Les différents critères sont détaillés ci-dessous.

3.2. Critères de Poser

Ces critères s'appliquent aux patients âgés entre 10 et 59 ans.

Le diagnostic repose sur le principe de dissémination spatiale et temporelle en l'absence de diagnostic alternatif.

La classification est basée sur deux groupes : la SEP définie et la SEP probable. Chaque catégorie est elle-même divisée en deux :

-la SEP cliniquement définie ou définie avec support biologique

-la SEP cliniquement probable ou probable avec support biologique.

Les éléments paracliniques pouvant aider au diagnostic sont les potentiels évoqués et l'imagerie. Le support biologique est la présence de bandes oligoclonales (BOC) ou l'augmentation des immunoglobulines dans le LCR.

Les différentes situations rencontrées sont décrites dans le tableau 1.

SEP cliniquement définie	Deux poussées définies et des signes cliniques pour deux localisations distinctes ou Deux poussées définies, des signes cliniques pour une localisation et une preuve paraclinique pour une autre localisation séparée
SEP définie avec support biologique	Deux poussées, des signes cliniques ou paracliniques pour une localisation et des BOC ou une augmentation des immunoglobulines à l'étude du LCR ou Une poussée, des signes cliniques pour deux localisations distinctes et des BOC ou une augmentation d'immunoglobuline à l'étude du LCR ou Une poussée, des signes cliniques pour une localisation, une preuve en imagerie pour une autre lésion distincte, et des BOC ou une augmentation d'immunoglobuline à l'étude du LCR
SEP cliniquement probable	Deux poussées et des signes cliniques pour une localisation ou Une poussée et des signes cliniques de deux localisations distinctes ou Une poussée, des signes cliniques pour une localisation et la preuve paraclinique d'une autre localisation séparée
SEP probable avec support biologique	Deux poussées et des BOC à l'étude du LCR ou une augmentation d'immunoglobuline à l'étude du LCR

Tableau 1. Critères de Poser : Différentes situations rencontrées

Les critères de Poser ont principalement servis aux études épidémiologiques.

3.3. Critères McDonald 2001

Le développement de l'IRM a permis d'apporter des données supplémentaires afin de mieux caractériser les notions de dissémination spatiale et temporelle de façon radiologique. L'objectif étant de procéder au diagnostic de la maladie le plus précocement possible et cela, avant la survenue d'un deuxième épisode clinique.

La dissémination spatiale est basée dans cette nouvelle classification sur les critères de Barkhof [33] et Tintoré [34]. Il s'agit de facteurs prédictifs de conversion à la SEP cliniquement définie qui ont montré une bonne rentabilité. Ces critères ont été comparés à d'autres critères IRM de dissémination spatiale dont Paty [35] et Fazekas [36]. Les critères de Paty se définissent par la présence de plus de 4 lésions cérébrales ou 3 lésions dont une périventriculaire. Les critères de Fazekas se définissent par la présence de plus de 3 lésions avec deux des caractéristiques suivantes : lésion périventriculaire, infratentorielle, supérieur à 6mm.

A l'imagerie, la dissémination spatiale (DIS) se définit par la présence de 3 critères parmi les 4 suivants ou de 2 critères sur 4 associés à la présence de BOC dans le LCR :

- 9 lésions T2 ou 1 lésion prenant le Gadolinium
- ≥ 3 lésions T2 périventriculaires
- ≥ 1 lésion T2 juxta-corticale
- ≥ 1 lésion T2 sous tentorielle

De plus une lésion médullaire peut être comptabilisée comme une lésion cérébrale.

La dissémination temporelle (DIT) est retenue :

-si l'imagerie initiale est réalisée moins de 3 mois après le début des symptômes, il est nécessaire d'effectuer une nouvelle imagerie à 3 mois ou plus après le début de l'épisode. La présence d'une prise de contraste en dehors de la région symptomatique signera la DIT. L'absence d'une prise de contraste devra faire réaliser une nouvelle imagerie cérébrale à 3 mois afin de rechercher une prise de contraste ou une majoration de la charge lésionnelle sur la séquence T2.

-si l'imagerie initiale est réalisée à plus de 3 mois de l'épisode neurologique, l'observation d'une prise de contraste en dehors de la région symptomatique suffit. Sinon il faudra effectuer une nouvelle imagerie 3 mois plus tard afin de rechercher une majoration des lésions T2 ou une prise de contraste.

Plusieurs situations sont décrites et des critères complémentaires peuvent être nécessaires pour retenir le diagnostic (Tableau 2).

Poussées	Localisations	Critères supplémentaires
Deux ou plus	Signes cliniques pour 2 localisations ou plus	Aucun =SEP cliniquement définie
Deux ou plus	Signe clinique pour 1 localisation	DIS démontrée par: -Critères de Barkhof à l'IRM ou -2 lésions IRM + BOC ou -Une nouvelle poussée (site différent)
Une	Signes cliniques pour 2 localisations ou plus	DIT démontrée par : -Critères IRM cités -Une nouvelle poussée
Une	Signe clinique pour 1 localisation = CIS	DIS démontrée par : -Critères de Barkhof à l'IRM ou -2 lésions IRM + BOC DIT démontrée par : -les critères IRM cités Ou une nouvelle poussée

Tableau 2. Critères McDonald 2001 : différentes situations rencontrées (D'après McDonald et coll. 2001)

3.4. Critères McDonald 2005

Les critères ont été révisés en 2005 [29] dans le but d'améliorer leur sensibilité tout en conservant une bonne spécificité.

L'objectif étant également d'adopter une classification moins complexe pour l'examineur.

Elles s'appliquent comme les critères précédents à l'adulte et à la population caucasienne.

Les critères de dissémination temporelle sont simplifiés dans cette nouvelle classification.

Elle est caractérisée par :

-la présence d'une prise de contraste en dehors de la région symptomatique initialement sur une imagerie cérébrale réalisée plus de 3 mois après le début des symptômes

ou

-la majoration de la charge lésionnelle T2 sur une imagerie de suivi comparativement à la charge lésionnelle réalisée plus d'un mois après le début de l'événement clinique.

La deuxième modification concerne le rôle de l'IRM médullaire. En effet dans les critères de 2001, une lésion médullaire pouvait être interprétée comme une lésion cérébrale sans que plus de précisions ne soient apportées. Dans les nouveaux critères une lésion médullaire est équivalente à une lésion infratentorielle. De plus, une lésion médullaire prenant le contraste est équivalente à une prise de contraste cérébrale. Une même lésion médullaire peut être prise en compte pour remplir les deux critères.

Il est apporté plus de précisions sur les lésions médullaires qui doivent être focales, mesurer >3mm, être inférieure à la hauteur de 2 vertèbres et ne pas être transverse.

La présence de BOC demeure importante et permet d'augmenter la sensibilité des critères [37]. Le type de technique à privilégier n'est pas précisé.

3.5. Critères McDonald 2010

Afin de simplifier les critères diagnostiques tout en tentant d'améliorer les performances diagnostiques, une nouvelle révision a été proposée en 2010[30].

Les critères de dissémination spatiale ont été modifiés et ne sont plus basés sur les critères de Barkhof mais les critères de Swanton [38].

Elle se définit par la présence de plus d'une lésion T2 dans plus de 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxta-corticale, infratentorielle, médullaire.

En cas de syndrome médullaire ou de symptomatologie du tronc cérébral, les régions symptomatiques ne doivent pas être prises en compte.

Les performances des critères Swanton ont été comparées à la DIS selon McDonald 2005 dans une étude réalisée par Swanton et coll [39]. Cette dernière retrouve une meilleure sensibilité pour les critères de Swanton tout en conservant la bonne spécificité.

La dissémination temporelle quant à elle peut être montrée sur une seule imagerie. En effet elle se caractérise par :

- la présence de lésions asymptomatiques avec et sans prise de contraste de gadolinium sur une même imagerie effectuée à n'importe quel moment.

ou

- la majoration de la charge lésionnelle T2 ou une prise de gadolinium sur une IRM de suivi indépendamment de la date de réalisation de l'IRM initiale.

On observe dans cette nouvelle classification que le LCR n'est pas utilisé afin de palier à un manque de lésion sur l'imagerie.

Nous détaillons les différentes situations rencontrées dans le tableau 3.

Poussées	Localisations	Critères complémentaires
Deux ou plus	Signes cliniques pour 2 localisations ou plus, Ou 1 localisation avec histoire évidente pour une précédente poussée	Aucun
Deux ou plus	Signe clinique pour 1 localisation	DIS démontrée par : - > 1 Lésion T2 dans deux localisations typiques (périventriculaire, juxta-corticale, infratentorielle, médullaire) ou -Nouvelle poussée (différent site)
Une	Signes cliniques pur deux localisations ou plus	DIT démontrée par : -Lésions asymptomatiques actives et non actives ou -Majoration des lésions T2 ou lésion gadolinium + sur IRM de suivi ou -Nouvelle poussée
Une	Signe clinique pour 1 localisation	DIS démontrée par : - > 1 Lésion T2 dans deux localisations typiques (périventriculaire, juxta-corticale, infratentorielle, médullaire) ou -Nouvelle poussée (différent site) DIT démontrée par : -Lésions asymptomatiques actives et non actives ou -Majoration des lésions T2 ou lésion gadolinium sur IRM de suivi ou -Nouvelle poussée

Tableau 3. Critères McDonald 2010 : Différentes situations rencontrées (D'après Polman et coll. 2010)

3.6. Critères MAGNIMS

En 2015 s'est réuni le groupe de travail MAGNIMS afin d'actualiser les critères avec les données récentes de la littérature [32].

La nouvelle définition de DIS comporte plusieurs modifications comparativement aux données de 2010.

La DIS se définit par des lésions T2 dans plus de 2 des 5 localisations suivantes :

- >3 Lésions périventriculaires
- >1 Lésion corticale ou juxta-corticale
- >1 Lésion infratentorielle
- >1 lésion médullaire
- >1 Névrite optique

La majoration du nombre de lésions périventriculaires a pour but d'être plus spécifique. En effet des lésions périventriculaires peuvent être rencontrées chez des sujets sains ou atteints d'une pathologie neurologique autre. Dans une étude rétrospective regroupant 468 CIS, la présence d'au moins 3 lésions périventriculaires est un fort facteur pronostic de conversion à 3 ans [40].

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) est intégrée comme 5ème localisation. En effet 20 à 31% des patients CIS présentent une NORB. Les NORB ont un faible risque de conversion sauf si elles sont associées à des lésions cérébrales d'allure démyélinisante ou une synthèse intrathécale [41].

Les lésions symptomatiques sont prises en compte dans la DIS et la DIT contrairement aux critères McDonald précédents.

Des études ont montré que la prise en compte de ces lésions permettait une amélioration de la sensibilité sans perte de spécificité [42-44].

Les lésions corticales et juxta-corticales sont équivalentes et peuvent participer à la DIS. Des études anatomo-pathologiques ont montré l'implication des lésions de la substance grise dans la SEP [45]. Les techniques IRM s'étant améliorées, elles permettent de mieux les identifier et de les intégrer dans cette nouvelle classification.

Dans une cohorte de 80 CIS suivis pendant 4 ans, la présence de lésions corticales sur l'IRM de base permettait d'améliorer les performances diagnostiques des critères IRM [46].

En ce qui concerne la DIT il n'y a pas eu de modification.

3.7. Critères McDonald 2017

Toujours dans le but de faciliter l'utilisation des critères dans la pratique clinique et améliorer l'inclusion dans les protocoles de recherche, de nouveaux critères ont été récemment publiés.

Effectuer un diagnostic rapide tout en limitant le nombre de faux positifs reste l'objectif principal. L'interprétation de l'histoire, de la clinique, et l'analyse des examens paracliniques doivent être réalisés par des médecins experts. Une vigilance toute particulière doit être portée sur les diagnostics différentiels notamment les pathologies du spectre NMO (neuromyéélite optique) qui peuvent mimer une SEP.

Ces critères sont communément utilisés chez les patients caucasiens de 20 à 50 ans mais leur validité doit être étudiée dans les autres populations comme l'ont été les critères de 2010.

Ils se basent en partie sur des données adoptées dans les critères de MAGNIMS.

Ne sont pas pris en compte dans la définition de la dissémination spatiale la névrite optique devant des données jugées insuffisantes. Le nombre de lésions périventriculaires est également limité à 1 ou plus. Une étude a montré que la majoration du seuil à 3 lésions ne permettait qu'une amélioration modeste de la sensibilité [47].

Les lésions symptomatiques ainsi que les lésions corticales sont comptabilisées.

La DIS se définit par une atteinte dans plus de 2 des 4 localisations suivantes :

- >1 lésion périventriculaire
- >1 lésion corticale ou juxta-corticale
- >1 lésion médullaire
- >1 lésion infratentorielle

La seconde modification importante concerne la DIT.

Le diagnostic de SEP peut être retenu chez un patient présentant des BOC dans le LCR associées à des critères de DIS à l'imagerie sans DIT et en l'absence d'argument pour un diagnostic différentiel. La présence de BOC se substitue aux critères de DIT clinique et radiologique dans les CIS typiques [48].

La présence de plus de 2 BOC est considérée comme un indicateur plus fiable de synthèse intrathécale que l'index d'immunoglobuline [49].

La présence de BOC est un facteur prédictif de survenue de deuxième poussée indépendamment de la clinique, de l'imagerie, du traitement et de la démographie [50].

La DIT peut également se caractériser par la présence de lésions symptomatiques ou asymptomatiques avec et sans prise de contraste sur une même imagerie, la majoration de la charge lésionnelle T2 sur une IRM de suivi ou la survenue d'un nouvel épisode neurologique.

Poussée	Localisations	Critères complémentaires
Deux ou plus	Signes cliniques pour 2 localisations ou plus Ou 1 localisation avec histoire évidente pour une précédente poussée	Aucun
Deux ou plus	Signe clinique pour 1 localisation	DIS démontrée par : - > 1 Lésion T2 dans deux localisations typiques (périventriculaire, juxta-corticale/ corticale, infratentorielle, médullaire) ou -Nouvelle poussée (différent site)
Une	Signes cliniques pour 2 localisations ou plus	DIT démontrée par : -Lésions symptomatiques ou asymptomatiques actives et non actives ou -Majoration des lésions T2 ou lésion gadolinium sur IRM de suivi ou -Nouvelle poussée ou -BOC positive
Une	Signe clinique pour 1 localisation	DIS et DIT doivent être démontrées

Tableau 4. Critères McDonald 2017 : Différentes situations rencontrées (D'après Thompson et al. 2017)

4. Contexte de travail

De nombreuses études ont été menées afin d'évaluer les rendements des différents critères diagnostiques de SEP. Ces études portent le plus souvent sur des petites cohortes associées à un suivi non prolongé.

Des critères diagnostiques performants permettent de poser le diagnostic de SEP après la survenue d'une première poussée et autorisent ainsi l'introduction précoce d'une thérapeutique. Des essais thérapeutiques ont montré l'intérêt d'un traitement précoce en retardant la survenue de la deuxième poussée.

Les interférons ainsi que l'acétate de glatiramère ont montré un retard du développement de la SEP cliniquement définie.

L'étude BENEFIT [51] a étudié l'effet de l'interféron β -1b en injection sous-cutanée et retrouve une conversion de 28% à 2 ans contre 45% pour le placebo selon Poser et une conversion de 69% contre 85% selon McDonald 2001.

L'étude CHAMPS [52] montre que les patients sous β -interféron-1a en injection intramusculaire ont une conversion de 35% en SEP cliniquement définie à 3 ans, comparativement à 50% dans le groupe placebo.

L'interféron β -1a en injection sous-cutanée dans l'étude ETOMS [53] est associé à une conversion de 34% à 2 ans contre 45% pour le placebo.

L'acétate de glatiramère en injection sous-cutanée est associé à une réduction de 45% de conversion dans l'étude PRECISE [54].

Des études ont montré le rôle des poussées dans l'installation du handicap. Ces études ont retrouvé une association entre le nombre de poussées précoces, l'intervalle entre les deux premières poussées, l'absence de récupération totale après la première poussée et le pronostic à long terme, notamment le franchissement de l'EDSS 3 ainsi que le risque d'évolution en forme secondairement progressive [55-57].

Dans l'étude de Jokubaitis [58], une forte association entre un taux annualisé de poussées important et l'aggravation du handicap est retrouvée. Un taux annualisé de 1 entre 0 et 5 ans après le début de la maladie était associé à une élévation de 0,62 point d'EDSS à 10 ans. Les traitements immuno-modulateurs injectables, dont l'efficacité a été prouvée uniquement sur la survenue de poussées, ont montré dans cette étude une réduction de la progression du handicap à long terme.

Le contrôle de l'activité inflammatoire dès les premières années de la maladie est donc

actuellement au centre de la prise en charge.

L'évolution des critères diagnostiques s'est accompagnée d'une simplification de ces derniers ainsi que d'une amélioration de leur rendement. Il persiste néanmoins 10% de diagnostics de SEP posés à tort [59] ce qui atteste de la nécessité de continuer à affiner ces critères et de les évaluer.

5. Objectif

Notre objectif était d'évaluer les performances diagnostiques des critères IRM de la dissémination spatiale selon Paty, Barkhof, Swanton, des Bandes oligoclonales ainsi que des critères McDonald 2010 et 2017 dans une cohorte de patients présentant un syndrome cliniquement isolé.

Nous avons choisi de prendre comme gold standard la conversion en SEP selon les critères de Poser c'est à dire lors de la survenue d'une seconde poussée.

Après une première évaluation des critères lors du premier épisode démyélinisant documenté, nous avons évalué dans un second temps les performances diagnostiques des critères McDonald 2010 et 2017 en prenant en compte l'évolution de la dissémination temporelle au cours du suivi. Le critère de dissémination temporelle était validé en cas de survenue d'une nouvelle poussée ou de la majoration de la charge lésionnelle T2 sur une IRM de de contrôle précédent la seconde poussée.

6. Matériel et Méthode

6.1. Population

Notre population est extraite de la base de données du service de neurologie de la Fondation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild. Elle comprend des patients consécutifs pris en charge pour un premier événement inflammatoire entre 1996 et 2002. Les données cliniques et paracliniques, initiales et de suivi ont été recueillies prospectivement.

Nos critères d'inclusion étaient la survenue d'un premier événement inflammatoire du système nerveux entre 1996 et 2002 et la réalisation d'un bilan initial à la Fondation Rothschild comprenant une IRM cérébrale systématique.

Étaient exclus de l'étude, les patients présentant un premier épisode neurologique d'origine non inflammatoire, un bilan de leur premier événement inflammatoire dans un autre centre, un premier épisode neurologique avant le 1^{er} janvier 1996 ou après le 31 décembre 2002, un diagnostic de SEP établi avant le bilan initial et enfin une forme progressive d'emblée.

Les données recueillies sont : la date de naissance, le sexe, la date de survenue, la description

clinique, la localisation, des événements suggestifs, du premier événement clinique et des poussées, la date de la première consultation et celle de la réalisation du bilan initial.

Nous avons également recueilli les dates des IRM cérébrales de suivi réalisées avant la survenue de la seconde poussée.

La date de la seconde poussée dans un site différent permettait d'établir la date de survenue de la SEP cliniquement définie (SEP-CD) selon Poser. Cette poussée était objectivée durant le suivi par un neurologue.

Les épisodes suggestifs anciens ont été analysés. Il s'agit d'épisodes neurologiques non documentés mais dont les caractéristiques cliniques et évolutives sont évocatrices de SEP. Ils peuvent fournir une preuve d'un précédent événement démyélinisant. Cet événement devait cependant être expliqué par une lésion visible sur l'IRM initiale.

Cadre éthique : Une déclaration auprès du Comité de Protection des Personnes a été effectuée et un avis favorable a été accordé dans le cadre du protocole DBSEP.

6.2. IRM cérébrale et médullaire

L'ensemble des IRM cérébrales et médullaires initiales a été réalisé sur l'IRM 1,5 Tesla à la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild. Toutes les IRM ont été injectées.

Les IRM de suivi ont été réalisées à la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild sur une IRM 1.5 Tesla ou 3 Tesla.

Les IRM ont été analysées par deux Neurologues et rentrées dans la base de données.

Les données recueillies comprennent :

- L'imagerie cérébrale initiale en IRM : nombre de lésions rehaussées par gadolinium et T2 dans les localisations suivantes : nerf optique, substance blanche profonde, sous-tentorielle, périventriculaire et juxta-corticale

- L'IRM médullaire initiale : nombre de lésions T2 renseignées dans les localisations cervicales, dorsales, et/ou lombaires et le nombre de lésions rehaussées par gadolinium dans ces mêmes localisations.

-L'IRM cérébrale de suivi : nombres de nouvelles lésions T2 dans les localisations substance blanche profonde, sous-tentorielle, périventriculaire et juxta-corticale

6.3. Ponction lombaire

Une partie des patients a bénéficié d'une ponction lombaire à la Fondation Opthalmologique Adolphe de Rothschild.

La donnée recueillie est la présence ou non de bandes oligoclonales.

L'ensemble des dosages de bandes oligoclonales a été réalisé au laboratoire d'immunologie du Pr MUSSER à la Pitié-Salpêtrière par isoélectrofocalisation.

Les résultats des BOC étaient définis comme positifs au-dessus de 2 bandes.

6.4. Définitions

6.4.1. Critères IRM de la DIS

-Les critères de Paty se définissent par la présence de plus de 4 lésions cérébrales ou plus de 3 lésions dont 1 périventriculaire.

-Les critères de Barkhof sont remplis si l'imagerie valide 3 des 4 anomalies suivantes :

.présence de 9 lésions T2 ou 1 lésion prenant le Gadolinium

.plus de 3 lésions T2 périventriculaires

.plus d'une lésion T2 juxta-corticale

.plus d'une lésion T2 sous-tentorielle

- Les critères Swanton sont remplis s'il existe plus d'une lésion T2 dans plus de 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxta-corticale, infratentorielle, médullaire.

6.4.2. Critères McDonald 2010/2017

Ces critères ont été détaillés dans l'introduction.

-La DIS 2010 et 2017 est basée sur les critères de Swanton.

Les lésions corticales n'ont pas été prises en compte dans notre étude du fait d'imageries anciennes ne permettant pas cette analyse.

-La DIT 2010 et 2017 se définit par la présence de lésions asymptomatiques actives et non actives sur une même imagerie mais prend également en compte les lésions symptomatiques pour 2017.

La présence de BOC peut remplacer l'IRM dans la DIT des critères McDonald 2017.

Dans les critères 2010 et 2017 sont intégrés les événements suggestifs antérieurs.

Au cours du suivi, s'ajoute dans la définition de la dissémination temporelle 2010 et 2017 la majoration de la charge lésionnelle en T2.

6.5. Analyse statistique

Les performances ont été analysées en fonction du statut clinique à 15 ans d'évolution.

Le nombre de vrai positif, faux positif, vrai négatif et faux négatif ont été déterminés.

Cela a permis d'étudier les performances suivantes :

-La sensibilité représente la proportion de patients malades avec un test positif.

Sensibilité : Vrai positif/ (Vrai positif+ Faux négatif)

-La spécificité représente la proportion de patients non malades avec un test négatif.

Spécificité : Vrai négatif/ (Vrai négatif+ Faux positif)

-La Valeur prédictive positive (VPP) représente la proportion de patients avec un test positif et qui sont malades.

VPP : Vrai positif/ (Vrai positif+ Faux positif)

-La valeur prédictive négative (VPN) représente la proportion de patients avec un test négatif et qui ne sont pas malades.

VPN : Vrai négatif/ (Vrai Négatif + Faux Négatif)

Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés.

La présence des critères de dissémination spatiale et temporelle est calculée à l'aide de scripts.

Les analyses statistiques sont obtenues grâce au logiciel JMP de SAS ® (Statistical Analysis System (SAS) Institute Inc., Cary, NC, USA).

Les données quantitatives sont exprimées selon leur nature en moyenne +/- déviation standard ou en médiane et étendue. Les données qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

7. RESULTATS

7.1. Population

Entre le 1^{er} janvier 1996 et le 31 décembre 2002, 227 patients ont été pris en charge dans notre centre pour une suspicion de premier événement inflammatoire et répondent aux critères d'inclusion.

Les caractéristiques des patients inclus sont résumées dans le tableau 5.

Sur ce total de 227 patients, la durée médiane de suivi depuis le premier événement est de 13,5 ans [0- 19,87] avec une moyenne de $10,7 \pm 6,14$ ans.

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale et 166 patients ont bénéficié d'une IRM médullaire. Le délai moyen entre la survenue de la poussée et la réalisation de l'IRM cérébrale est de $1,25 \pm 1,1$ mois.

Soixante-cinq patients ont bénéficié d'une IRM de suivi avec un délai moyen de réalisation estimé à 67 mois.

De plus, 220 patients ont bénéficié d'une Ponction lombaire et 191 patients ont bénéficié d'une recherche de bandes oligoclonales. Le dosage des bandes oligoclonales est positif chez 152 patients, négatif chez 39 patients.

Le sex-ratio est de 2,5. L'âge moyen de survenue du premier épisode est de $34,2 \pm 10,1$ ans.

Le premier événement neurologique est localisé aux nerfs optiques chez 112 patients (49,3%), à la moelle épinière chez 87 patients (38,3%), à la fosse postérieure chez 47 patients (20,7%), à l'encéphale chez 4 patients (1,8%) et enfin 24 patients présentaient des localisations multiples (10,6%).

Sur les 227 patients, 61 patients ont présenté un ou plusieurs épisodes suggestifs avant leur prise en charge, la médiane entre le premier événement suggestif et la prise en charge était de 1,47 [0 - 8.41] années.

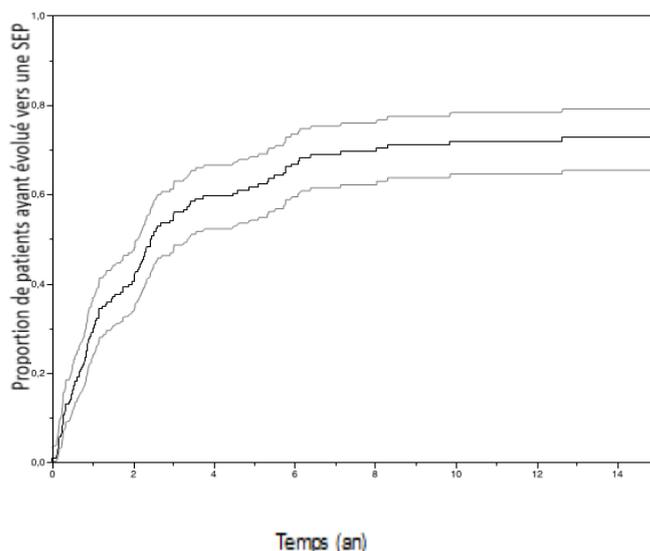
Tableau 5. Caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques de la population

Caractéristiques	Présentation initiale N=227
Sexe-ratio	2,5
Homme	65
Femme	162
Age début (ans)	
moyenne \pm DS	$34,2 \pm 10,1$
Symptômes initiaux: N (%)	
Névrite optique	112 (49,5)
Myélite	87 (38,2)
Fosse postérieure	47 (20,7)
Encéphale	4 (1,8)
Localisations multiples	24 (10,8)
Evénement suggestif	61
IRM cérébrale initiale	227
IRM médullaire initiale	166
IRM cérébrale de suivi	65
Délai réalisation IRM initiale (mois)	
Moyenne \pm DS	$1,25 \pm 1,1$
Ponction lombaire	220
BOC +	152
Durée de suivi (année)	
Moyenne \pm DS	$10,7 \pm 6,14$
Médiane	13,5 [0-19,87]
SEP Poser	136

On décrit à 15 ans de suivi, 136 patients qui ont développé une SEP cliniquement définie d'après les critères de POSER. Le délai médian de survenue est de 2.03 ans.

Vingt-trois patients ont bénéficié d'un traitement de fond avant la survenue d'une deuxième poussée.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier, passage en SEP selon Poser en fonction du suivi



7.2. Performances des tests diagnostiques

7.2.1. Paty, Barkhof, Swanton

Nous allons dans un premier temps présenter les performances de la DIS selon Paty, Barkhof et Swanton.

Parmi les 227 patients, 150 remplissent les critères de Paty, 108 les critères de Barkhof et 152 les critères de Swanton.

On retrouve 107 patients avec des critères de Paty positifs qui ont développé une SEP. De même, 83 patients avec des critères de Barkhof positifs et 108 patients avec des critères de Swanton positifs ont développé une SEP.

Pour les critères de Paty, on obtient donc une sensibilité de 78,7% ; une spécificité de 52,7% ; une VPP de 71,3% et une VPN de 62,3%.

Pour les critères de Barkhof, la sensibilité est de 61% ; la spécificité de 72,5% ; la VPP de 76,8% et la VPN de 55,5%.

Pour les critères Swanton, la sensibilité est de 81,8% ; la spécificité de 48,2% ; la VPP de 71% et la VPN 63,1%.

7.2.2. Bandes oligoclonales

On retrouve 150 patients avec des BOC positives et 97 d'entre eux vont développer une SEP

au cours du suivi.

La sensibilité est de 71,3% ; la spécificité est de 39,56%, VPP 63,8% et la VPN à 48%.

		Poser +	Poser -
Paty	0	29	48
	1	107	43
Barkhof	0	53	66
	1	83	25
Swanton	0	29	46
	1	108	44
BOC	0	39	36
	1	97	55

Tableau 6. Nombre de patients diagnostiqués selon Poser, les critères IRM de la DIS et des BOC à la phase initiale.

7.2.3. Critères McDonald 2010/2017 : Prise en charge initiale

Les critères de la DIS 2010 sont remplis par 151 patients et 103 patients remplissent les critères de la DIT 2010. Parmi ces 151 patients, 107 vont développer une SEP et parmi les 103 patients, 73 vont évoluer vers une SEP.

La DIS 2010/2017 a une sensibilité de 82,3% ; une spécificité de 48,2% ; une VPP de 70,9% et une VPN de 64%.

La DIT 2010 a une sensibilité de 55,3% ; une spécificité de 66,7% ; une VPP de 70,9% et une VPN de 50,4%.

Il y a 167 patients qui remplissent les critères DIT 2017 et 108 vont évoluer en SEP CD. La sensibilité est de 81,8% ; la spécificité de 34,4% ; la VPP de 64,7% et la VPN de 56,4%.

Lors de la prise en charge initiale 95 patients présentaient des critères McDonald 2010 positifs. Parmi ces 95 patients, 70 ont développé une SEP cliniquement définie. La sensibilité des critères McDonald 2010 est à 51,5% ; la spécificité est à 72,53% ; la VPP à 73,7% et VPN 50%.

Lors de la prise en charge initiale, 138 patients remplissaient les critères McDonald 2017. Parmi eux, 95 ont développé une SEP CD lors du suivi.

La sensibilité des critères 2017 est à 69,8% ; la spécificité est à 52,7% ; la VPP à 68,8 et la VPN à 53,93%.

Le nombre de patients diagnostiqués selon Poser, McDonald 2010 et 2017 à la prise en charge initiale est résumé dans le tableau 7.

		Poser +	Poser -
DIS 2010/2017	0	29	47
	1	107	44
DIT 2010	0	61	63
	1	73	30
DIT 2017	0	27	33
	1	108	59
McDonald 2010	0	66	66
	1	70	25
McDonald 2017	0	41	48
	1	95	43

Tableau 7. Nombres de patients diagnostiqués selon Poser, McDonald 2010 et 2017 à la prise en charge initiale.

7.2.4. Critères McDonald 2010/2017 : Suivi

La dissémination temporelle a été étudiée une seconde fois en prenant en compte les IRM de contrôle réalisées avant la seconde poussée et la survenue d'une seconde poussée. Lors de la prise en charge initiale des patients pouvaient présenter des critères de dissémination spatiale sans dissémination temporelle. Les rendements diagnostiques des critères ont été réévalués en prenant en compte cette nouvelle donnée DIT.

		Poser +	Poser -
McDonald 2010	0	0	62
	1	136	29
McDonald 2017	0	0	47
	1	136	44

Tableau 8. Nombres de patients diagnostiqués selon Poser, McDonald 2010 et 2017 au cours du suivi à 15ans.

Le nombre de patients diagnostiqués selon Poser, McDonald 2010 et 2017 au cours du suivi à 15 ans est résumé dans le tableau 8.

Parmi les 65 patients ayant eu des IRM de suivi avant la seconde poussée, 40 ont une majoration de la charge lésionnelle T2.

Les critères McDonald 2010 sont positifs au cours du suivi chez 165 patients. Parmi eux, 136 vont développer une SEP-CD.

Cent quatre-vingt patients ont des critères McDonald 2017 positifs lors du suivi et 136 vont présenter une SEP-CD.

On retrouve pour les critères 2010 une sensibilité à 100%, une spécificité à 68,1% ; une VPP à

82,4% et une VPN à 100%.

Les critères 2017 ont une sensibilité à 100% ; une spécificité à 51,6% ; une VPP 75,5% et une VPN 100%.

Les différents résultats sont résumés dans le tableau 9.

	Test positif N	Sensibilité IC 95	Spécificité IC 95	VPP IC 95	VPN IC 95
<u>DIS</u>					
Paty	150	78,7 (71,8-85,6)	52,7 (42,5-63)	71,3 (64,1-78,6)	62,3 (51,5-73,2)
Barkhof	108	61 (52,8-69,2)	72,5 (63,4-81,7)	76,8 (68,9-84,8)	55,4 (46,5-64,4)
Swanton	152	81,8 (75,2-88,4)	48,2 (37,6-58,9)	71 (63,8-78,3)	63,1 (51,3-74,8)
McDonald 2010/2017	151	82,3 (75,8-88,9)	48,2 (37,6-58,9)	70,9 (63,6-78,1)	64,1 (52,3-75,8)
<u>DIT</u>					
McDonald 2010	103	55,3 (46,8-63,5)	66,7 (56,9-76,4)	70,9 (62,1-79,6)	50,4 (41,5-59,4)
McDonald 2017	167	81,8 (75,2-88,4)	34,4 (24,6-44,3)	64,7 (57,4-71,9)	56,4 (43,3-69,5)
<u>BOC</u>					
	152	71,3 (63,7-78,9)	39,6 (29,5-49,6)	63,8 (56,2-71,5)	48 (36,7-59,3)
<u>Initial</u>					
McDonald 2010	95	51,5 (43,1-59,9)	72,5 (63,4-81,7)	73,7 (64,8-82,5)	50 (41,5-58,5)
McDonald 2017	138	69,8 (62,1-77,6)	52,7 (42,5-63)	68,8 (61,1-76,6)	53,9 (43,6-64,3)
<u>Suivi</u>					
McDonald 2010	165	100	68,1 (58,6-77,7)	82,4 (76,6-88,2)	100
McDonald 2017	180	100	51,6 (41,4-61,9)	75,6 (69,3-81,8)	100

DIT : Dissémination temporelle, DIS : Dissémination spatiale, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative
Tableau 9 : Performance des différents critères diagnostiques à la phase initiale et au cours du suivi à 15 ans.

8. DISCUSSION

Dans notre étude les critères IRM de la DIS selon Paty et Swanton ont une meilleure sensibilité que les critères de Barkhof. La spécificité est, quant à elle, meilleure pour les critères de Barkhof.

La présence de BOC lors de la prise en charge initiale a une bonne sensibilité mais une spécificité médiocre.

L'évaluation de la DIS 2010/2017 retrouve une sensibilité et une VPP bonnes mais une spécificité faible.

L'application des critères de DIT 2010 et 2017 retrouve une sensibilité élevée et meilleure (81,3%) pour les critères 2017. La spécificité suit la tendance inverse avec une DIT 2010 à 66,7% contre 34,4% pour 2017.

A la phase initiale, les critères McDonald 2010 sont spécifiques mais peu sensibles notamment à cause des performances de la DIT 2010. Les critères McDonald 2017 quant à eux ont une meilleure sensibilité mais une spécificité inférieure. Les spécificités de la DIS et DIT 2017 sont médiocres.

En prenant en compte les IRM de contrôle réalisées avant la survenue d'une seconde poussée ainsi que la survenue d'une seconde poussée pour réévaluer la DIT, on améliore les rendements de nos critères diagnostiques. En effet, la sensibilité des critères 2010 et 2017 est à 100%. La spécificité des critères 2010 reste supérieure aux critères 2017 et le suivi ne permet pas de les améliorer.

Les données déjà publiées dans la littérature retrouvent une meilleure sensibilité pour l'ensemble des critères IRM de la DIS ainsi qu'une meilleure spécificité pour les critères de Swanton comparativement aux résultats que nous avons trouvé [33][34][37][39]. Les résultats des BOC sont concordants avec ceux retrouvés dans l'étude de Tintoré et coll [48].

Les performances des critères McDonald 2010 sont également moins bonnes dans notre étude. Cela peut s'expliquer notamment par des durées de suivi qui sont différentes en fonction des études.

On remarque également que les études ayant traité des rendements diagnostiques des critères McDonald prennent le plus souvent en compte les IRM de contrôle réalisées dans l'année ou de façon précoce dans les années qui suivent la survenue du CIS permettant ainsi d'améliorer leurs performances. Le suivi hétérogène et les différents protocoles peuvent expliquer en partie nos résultats discordants.

En ce qui concerne la faible spécificité des critères 2017, elle peut s'expliquer par l'intégration

des BOC qui ont un manque de spécificité pour le diagnostic de SEP. En effet les BOC sont positives dans de multiples autres maladies inflammatoires [60].

Parmi les études ayant traité des performances diagnostiques des critères McDonald, on citera l'étude de Swanton et coll [39]. Cette étude compare les performances des critères 2001 et, ce qui était à l'époque, les futurs critères 2010 (dits « critères modifiés ») aux critères de Poser sur une cohorte de 90 CIS ayant bénéficié d'une évaluation initiale puis à 3 mois. Cela a permis d'obtenir les résultats suivants : une sensibilité à 46% et une spécificité à 94% pour les critères 2001 contre une sensibilité à 77% et une spécificité à 92% pour les critères modifiés. En 2007, Swanton et coll [61] publient une nouvelle étude permettant de comparer les critères 2001,2005 ainsi que les critères modifiés aux critères de Poser.

Les différents critères sont appliqués sur une cohorte de 208 CIS, ayant une imagerie initiale <3 mois et une imagerie de suivi dans l'année, un suivi clinique jusqu'à 3 ans ou jusqu'à la deuxième poussée clinique.

Les résultats retrouvés dans cette étude confortent ceux précédemment publiés c'est à dire une amélioration de la sensibilité tout en conservant une bonne spécificité.

En 2016 une étude réalisée par Filippi et coll [62] compare les performances diagnostiques des critères McDonald 2010 et les critères MAGNIMS sur une cohorte de 368 CIS. Une évaluation à 3 ans a permis d'objectiver pour la DIS une sensibilité élevée à 93% mais une spécificité à 32% et pour la DIT une sensibilité à 80% et Spécificité à 42% pour les critères MAGNIMS. Les performances de la DIS ne sont pas modifiées par l'intégration des lésions symptomatiques et corticales.

Les critères 2017 permettront, par l'intégration des BOC, un diagnostic de SEP plus précoce et un diagnostic plus important lors de la première poussée documentée [63][64].

Notre étude est basée sur un effectif important de patients associé à un suivi prolongé permettant de ne pas limiter notre analyse aux patients avec une conversion précoce en SEP cliniquement définie.

De plus, l'analyse des données IRM a été effectuée par des Neurologues experts dans le domaine des pathologies inflammatoires.

Néanmoins elle comporte des limites.

La première concerne l'application rétrospective des différents critères malgré le recueil prospectif des données. Il s'agit également d'une étude monocentrique.

L'analyse des IRM n'est pas effectuée à l'aveugle et les opérateurs ne sont pas toujours les

mêmes.

Du fait d'imageries anciennes et de protocoles non adaptés, nous n'avons pas pu effectuer d'analyses concernant les lésions corticales. Concernant les lésions symptomatiques, nous n'avons pas fait de distinction entre la DIS des critères 2010 et 2017, ce qui amène à une évaluation incomplète des critères McDonald 2017.

On notera également que l'ensemble de nos patients n'a pas bénéficié d'une IRM médullaire et d'une ponction lombaire.

Lors du suivi, 26 patients ont bénéficié d'un traitement de fond avant la survenue d'une seconde poussée ce qui a pu modifier l'histoire naturelle de la maladie et être source de biais.

Lors du suivi, il existe également des patients perdus de vue ce qui est responsable d'un biais supplémentaire.

De plus, il est important de noter que notre population est constituée de 49,3% de NORB, ce qui est supérieure aux valeurs habituelles. Cela s'explique par le recrutement dans une fondation ophtalmologique.

L'âge des patients inclus peut également être source de biais. Nous n'avons pas effectué de restriction et avons intégré des patients jeunes, des personnes âgées pour lesquels ces critères ne sont pas validés malgré des résultats confortant leur utilisation dans ces populations.

En effet les critères McDonald sont validés pour la population d'âge adulte.

Les sujets âgés présentent plus souvent des lésions aspécifiques de la substance blanche et les patients jeunes sont plus sujets à l'ADEM (Encéphalomyélite Aiguë Disséminée), diagnostics différentiels de la SEP.

De nombreuses études soutiennent l'applicabilité des critères 2010 chez la population pédiatrique avec un âge supérieur à 11ans [65-68].

En ce qui concerne l'ethnie, les critères McDonald sont validés chez la population européenne et nord-américaine [69-73]. Dans notre étude nous n'avons pas apporté de restriction quant à l'origine ethnique de nos patients.

Cependant des études ont été menées afin d'évaluer l'applicabilité des critères McDonald dans d'autres populations notamment les populations d'Asie [74][75], du Moyen Orient [76], d'Amérique latine [77]. Ces études portent sur des petites cohortes mais retrouvent des résultats comparables à ceux retrouvés en Europe.

Il est important de noter que les critères IRM doivent être appliqués pour des CIS typiques et être interprétées par un clinicien expérimenté afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel.

Les résultats que nous présentons sont une analyse intermédiaire. En effet, nos résultats

discordants avec ceux déjà publiés nous amènent à remettre en cause nos scriptes. Une seconde analyse sera effectuée après vérification des scriptes.

De plus les résultats de suivi, obtenus à 15 ans nous semblent peu pertinents avec la pratique clinique. L'objectif est le diagnostic précoce de la maladie. Une nouvelle analyse plus précoce des données de suivi sera réalisée.

Il semble également intéressant d'effectuer en complément, une analyse des données limitée à la population non traitée avant la survenue de la seconde poussée.

9. Conclusion

Notre étude retrouve des critères McDonald 2017, lors du premier évènement documenté, qui gagnent en sensibilité comparativement aux critères 2010 mais ne maintiennent pas une bonne spécificité.

L'intégration des bandes oligoclonales semble jouer un rôle important dans la perte de spécificité entre 2010 et 2017.

Dans l'analyse détaillée, les critères les plus sensibles sont les critères DIS de McDonald 2010 et DIT de McDonald 2017 mais avec une faible spécificité.

On notera, dans l'analyse limitée à l'IRM, que les critères de Barkhof semblent les plus performants en terme de spécificité que Paty et Swanton.

Les analyses effectuées lors du suivi des patients permettent d'améliorer la sensibilité des critères McDonald 2010 et 2017.

Cependant, nos résultats sont moins performants que ceux publiés dans la littérature et l'analyse effectuée à 15 ans présente peu d'intérêt en pratique clinique.

Des analyses complémentaires sont nécessaires afin de compléter nos résultats et effectuer une analyse de suivi plus précoce.

Références

1. **Alonso A, Hernan MA.** Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71, 129-135.
2. **Fromont A, Moreau T, Weill A, Fender P, Vallier N.** Multiple Sclerosis in France: incidence of the disease and prevalence on the treated patients. A study for the Public Health Fund. *Mult Scler* 2005;11(Suppl. 1):S107.
3. **Fromont A, Adnet J, Clerc L, Bonithon Kopp C, Binquet C, Moreau T.** The French prevalence gradient of Multiple Sclerosis according to gender. *Mult Scler* 2008;14(Suppl. 1):S65.
4. **Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J et al.** Geographical variations of Multiple Sclerosis in France. *Brain* 2010;133; 1889–1899.
5. **Weill A, Fender P, and Vallier N.** Multiple Sclerosis in France: incidence of the disease and prevalence on the treated patients. A study for the Public Health Fund. *Mult Scler* 2005 ; 11, S107.
6. **Vermesch P.** Immunologie de la sclérose en plaques : évolution des concepts. *Rev neurol* 2008;164:138-146.
7. **Hautecoeur P.** Immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Pharmacologue* 2001; 15 (10): 179-185.
8. **Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV.** The evidence for a role of B Cells in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;78:823–832.
9. **Matute C, Pe´rez-Cerda F.** Multiple sclerosis: novel perspectives on newly forming lesions. *TRENDS in Neurosciences* Vol.28 No.4 April 2005.
10. **Lubetzki C.** La sclérose en plaques: quelles possibilités de régénération ? *Bull Acad Natle Méd* 2008,192 :495-506.
11. **Compston A, Coles A.** Genetics of multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 25:1502-1517.
12. **Lindberg RLP, Nägelin Y, Kuhle J et al.** Génétique et examens moléculaires dans la SEP. *Forum Med Suisse* 2010;10:458–460.
13. **Ascherio A, Munger KL, Simon KC.** Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9:599-612.
14. **Hawkes CH.** Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:610-615.
15. **Ascherio A, Munger KL.** Environmental risk factors for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61:288-299.
16. **Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis .** Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* Volume 46(4), April 1996. 907-911.
17. **Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS et al.** Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15; 83(3): 278–286.
18. **Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtze JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL.** Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965 Mar 31; 122():552-68. 16.
19. **Kurtzke JF, Berlin L.** The effects of isoniazid on patients with multiple sclerosis: preliminary report. *Am Rev Tuberc* 1954; 70:577–592. 8.
20. **Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH.** Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology*, vol. 71, no. 9, pp. 624–631, 2008. 17.

21. **Allison R, Millar J.** Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis. *Ulster Med J* 1954;23(Suppl 2):1–92.
22. **Broman T, Bergmann L, Fog T, Gilland O, Hyllested K, Lindberg-Broman A, et al.** Aspects on classification methods in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1965;41(Suppl 13):543–8.
23. **Schumacher GA, Beebe G, Kibler R, Kurland L, Kurtzke J, McDowell F, et al.** Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552–68.
24. **McAlpine D, Lumsden C, Acheson E, editors.** *Multiple Sclerosis: a reappraisal.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1972. p. 225–6.
25. **Rose A, Ellison G, Myers L, Tourtellotte W.** New diagnostic criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1976;26(Suppl):20-2.
26. **McDonald W, Halliday A.** Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 1977;33:4–8.
27. **Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, Davis F, Ebers G, et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
28. **McDonald WI, Compston A, Edan G, Edan g, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127.
29. **Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol* 2005;58:840–846.
30. **Polman C, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria . *Ann Neurol.* 2011 Feb; 69(2): 292–302. 7.
31. **Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al.** Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018 Feb;17(2):162-173.
32. **Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al.** MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; 15: 292–303.
33. **Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al.** Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059–2069.
34. **Tintore´ M, Rovira A, Martí´nez M, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al.** Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702–706.
35. **Paty DW, Oger JJJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al.** MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180–5.
36. **Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S, et al.** Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822–5.
37. **Tintore´ M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27–30.
38. **Swanton JK, Rovira A, Tintore´ M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al.** MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677–686.
39. **Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT et al.** Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

2006;77:830–833.

40. **Moraal B, Pohl C, Uitdehaag BM, Polman CH, Edan G, Freedman MS, et al.** Magnetic resonance imaging predictors of conversion to multiple sclerosis in the BENEFIT study. *Arch Neurol* 2009; 66: 1345–52.
41. **Tintore M, Rovira A, Rio J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al.** Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 1863–74.
42. **Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, Miller DH, Ciccarelli O.** Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology* 2016; 87: 680–83.
43. **Tintore M, Otero-Romero S, Rio J, Arrambide G, Pujal B, Tur C, et al.** Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology* 2016; 87: 1368–74.
44. **Kang H, Metz LM, Traboulsee AL, Eliasziw M, Zhao GJ, Cheng Y, et al.** Application and a proposed modification of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Canadian cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014; 20: 458–63.
45. **Geurts JJ, Barkhof F.** Gray matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 841–51.
46. **Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, Perini P, et al.** Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1988–94.
47. **Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al.** Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2017; published online Dec 21.
48. **Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al.** The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain* 2018 Apr 1;141(4):1075-1084.
49. **Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al.** Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897–902.
50. **Tintore M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, et al.** Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MRI criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001; 7: 359–63.
51. **L. Kappos, C. H. Polman, M. S. Freedman, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al.** Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
52. **Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al.** Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898–904.
53. **G Comi, M Filippi, F Barkhof, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al.** Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet*, 357 (2001), pp. 1576–1582. 57.
54. **Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al.** Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.2009;374:1503-11. 75.
55. **Kerbrat I, Hamonic S, Leray E, Tronfi I, Edana G, Yaouanq J within the West Neuroscience Network of Excellence (WENNE) .** Ten-year prognosis in multiple sclerosis : a better outcome in relapsing-remitting patients but not in primary progressive patients 2014-2015 22 : 507-513. 2014-2015. 1.
56. **Vasconcelos CC, Aurenção JC, Thuler LC, Camargo S, Alvarenga MP, Alvarenga RM.** Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jul;8:27-34. doi: 10.1016/j. 125.

57. **Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC.** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29. 126.
58. **Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. MSBase Study Group.** Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016 Jul;80(1):89-100. 127.
59. **Solomon AJ, Weinshenker BG.** Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:403.
60. **Bourahoui A, De Seze J, Gutierrez R, Onraed B, Hennache B, Ferriby D, et al.** CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004; 11: 525–29.
61. **Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al.** MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677–86
62. **Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al.** Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2017; published online Dec 21.
63. **Beesley R, Anderson V, Harding E, Joseph F, Tomassini V, Pickersgill T, Robertson NP and Tallantyre EC.** Impact of the 2017 revisions to McDonald criteria on the diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. Letter April 2018.
64. **Schwenkenbecher P, Wurster U, Sühs KW, Stangel M, Skripuletz T.** Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet neurol* 2018 Jun;17(6):498 .
65. **Kornek B, Schmitl B, Vass K, Zehetmayer S, Pritsch M, Penzien J, et al.** Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Mult Scler J* 2012; 18: 1768–74.
66. **Hummel H-M, Bruck W, Dreha-Kulaczewski S, Gartner J, Wuerfel J.** Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler J* 2013; 19: 1330–35.
67. **Tantsis EM, Prelog K, Brilot F, Dale RC.** Risk of multiple sclerosis after a first demyelinating syndrome in an Australian paediatric cohort: clinical, radiological features and application of the McDonald 2010 MRI criteria. *Mult Scler J* 2013; 19: 1749–59.
68. **Williams MT, Tapos DO, Juhasz C.** Use of the 2010 McDonald criteria can facilitate early diagnosis in pediatric multiple sclerosis in a predominantly black cohort. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 826–30.
69. **Kang H, Metz LM, Trabousee AL, Eliasziw M, Zhao GJ, Cheng Y, et al.** Application and a proposed modification of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Canadian cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler J* 2014; 20: 458–63.
70. **D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, Baldin E, Granella F, Tola MR, et al.** Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. *J Neurol* 2013; 260: 1583–93.
71. **Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ.** Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1510–16.
72. **Gomez-Moreno M, Diaz-Sanchez M, Ramos-Gonzalez A.** Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler J* 2012; 18: 39–44.
73. **Belova AN, Shalenzov IV, Shakurova DN, Boyko AN.** Revised McDonald criteria for multiple sclerosis diagnostics in central Russia: sensitivity and specificity. *Mult Scler J* 2014; 20: 1896–99.
74. **Hsueh CJ, Kao H-W, Chen S-Y, Lo CP, Hsu CC, Liu DW, et al.** Comparison of the 2010 and 2005 versions of the McDonald MRI criteria for

dissemination-in-time in Taiwanese patients with classic multiple sclerosis. J Neurol Sci 2013; 329: 51–54.

75. **Huh S-Y, Kim S-H, Kim WB, Lee SH, Park MS, Ahn SW, et al.** Evaluation of McDonald MRI criteria for dissemination in space in Korean patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler J* 2014; 20: 492–95.

76. **Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF.** Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol* 2012; 2012: 792192

77. **Patrucco L, Rojas JI, Miguez JS, Cristiano E.** Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler J* 2013; 10: 1297–301.

Évaluation des critères diagnostiques de SEP dans une cohorte de patients CIS suivie pendant 15 ans

Mots-clés : Sclérose en plaques, Syndrome cliniquement isolé, critères McDonald, Sensibilité, Spécificité

Introduction : Les critères diagnostiques de la sclérose en plaques (SEP), reposant sur la dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT), ont progressivement évolué. L'objectif de notre étude était de déterminer les performances diagnostiques des critères de Paty, Barkhof, Swanton, McDonald 2010 et 2017, et de la présence de bandes oligoclonales (BOC), lors du premier épisode inflammatoire (Syndrome Cliniquement Isolé [CIS]), et à 15 ans.

Matériel et méthode : Nous avons appliqué les différents critères à une cohorte de patients pris en charge pour un CIS entre 1996 et 2002, et ayant bénéficié d'une IRM cérébrale initiale. Nous avons évalué la conversion en SEP cliniquement définie selon les critères de Poser (Gold Standard).

Résultats : 227 patients ont été inclus ; 136 patients ont évolué vers une SEP cliniquement définie. Lors du premier événement, les sensibilités (*Se*)-spécificités (*Sp*) des critères de DIS selon Paty, Barkhof, et Swanton, étaient respectivement : 78,7%-52,7% ; 61%-72,5% ; et 81,9%-48,2%. La présence de BOC présentait une *Se* de 71,3% et une *Sp* de 39,6%. La DIS selon McDonald 2017 et 2010 présentait une *Se* de 82,3% et une *Sp* de 48,2%. Les *Se-Sp* de la DIT selon McDonald 2017 et 2010 étaient respectivement : 81,8%-34,4% ; et 55,3%-66,7%. Les critères McDonald 2017 (DIS+DIT) offraient une *Se-Sp* de 69,8%-52,7% ; versus 51,5%-72,5% pour les critères 2010. A 15 ans, les *Se-Sp* respectives étaient : 100%-51,6% ; et 100%-68,1%.

Discussion : Les critères de Paty et Swanton étaient plus sensibles mais moins spécifiques que ceux de Barkhof. Les critères McDonald 2017 étaient plus sensibles mais moins spécifiques que ceux de 2010, en raison d'une DIT plus sensible et moins spécifique. A noter, la bonne sensibilité de la DIS selon les critères 2010 ou 2017. L'intégration des données évolutives améliorerait la sensibilité des critères 2010 et 2017.

Conclusion : Dans notre cohorte, les critères McDonald 2017 offraient une meilleure sensibilité mais une moindre spécificité que les critères 2010 ; ils doivent donc être appliqués avec prudence afin de ne pas sur-diagnostiquer la maladie.

Evaluation of MS diagnostic criteria in a cohort of CIS patients, followed-up for 15 years

Keywords: Multiple sclerosis; Clinically Isolated Syndrome; McDonald criteria; sensitivity; specificity

Background: Multiple Sclerosis (MS) diagnostic criteria, based on Dissemination In Space (DIS) and time (DIT), have progressively evolved over time. The aim of our study was to analyse the diagnostic performances of Paty, Barkhof, Swanton, 2010 and 2017 McDonald criteria, as well as Oligoclonal Bands (OB) presence, at the time of a first inflammatory event (Clinically Isolated Syndrome [CIS]), and at 15 years.

Methods: the various diagnostic criteria were applied to a cohort of CIS patients (included 1996-2002), with baseline brain MRI available. We assessed conversion to clinically definite MS, according to Gold-Standard Poser criteria.

Results: 227 patients were included; 136 evolved towards clinically definite MS. At baseline, sensitivities (*Se*)-Specificities (*Sp*) for Paty, Barkhof, and Swanton DIS criteria were, respectively: 78.7%-52.7%, 61%-72.5%, and 81.9%-48.2%. OB presence was 71.3% sensitive, and 39.6% specific. DIS according to MacDonald 2017 and 2010 was 82.3% sensitive and 48.2% specific. *Se-Sp* for DIT according to McDonald 2017 and 2010 were, respectively: 81.8%-34.4%, and 55.3%-66.7%. *Se-Sp* for DIT+DIS according to McDonald 2017 were 69.8%-52.7%, versus 51.5%-72.5% for the 2010 criteria. At 15 years, respective *Se-Sp* were: 100%-51.6%, and 100%-68.1%.

Discussion: Paty and Swanton criteria were more sensitive but less specific than Barkhof criteria. The 2017 McDonald criteria were more sensitive, but less specific than the 2010 criteria, because of a more sensitive and less specific DIT. The 2010 and 2017 DIS showed good sensitivity. Taking into account follow-up data improved sensitivity for both 2010 and 2017 criteria.

Conclusion: In our population, the 2017 McDonald criteria demonstrated improved sensitivity but lower specificity, when compared to the 2010 criteria; they should thus be applied cautiously, to avoid overdiagnosis.

