



Émergence d'objets connectés dans la santé : évaluation des déficits neurologiques des membres inférieurs chez des patients atteints de sclérose en plaques à l'aide du Myo

Salimata Gassama

► To cite this version:

Salimata Gassama. Émergence d'objets connectés dans la santé : évaluation des déficits neurologiques des membres inférieurs chez des patients atteints de sclérose en plaques à l'aide du Myo. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02356549

HAL Id: dumas-02356549

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02356549>

Submitted on 8 Nov 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.



FACULTE MIXTE DE MÉDECINE DE ROUEN

ANNÉE 2019

N°

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN
MÉDECINE**

Diplôme d'Etat

PAR

GASSAMA Salimata

Née le 14 DÉCEMBRE 1988 À TOULOUSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 OCTOBRE 2019

**EMERGENCE D'OBJETS CONNECTÉS DANS LA SANTÉ :
ÉVALUATION DES DÉFICITS NEUROLOGIQUES DES MEMBRES
INFÉRIEURS CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE EN
PLAQUES À L'AIDE DU MYO**

Professeur David Maltête (Président du Jury)

Professeur Pierre-Antoine Gourraud (Directeur de Thèse)

Docteur Bertrand Bourre (Membre du Jury)

Professeur Gilles Edan (Membre du Jury)

Docteur Elisabeth Maillart (Membre du Jury)

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoit Veber
ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeure Agnes Liard
Professeur Guillaume SAVOYE

I- <u>MEDECINE</u>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine Interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie

Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie

Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique

Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II- PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice MOISAN	Virologie
Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
--------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
-------------------	-----------------------------

Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III- MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFÉRENCE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne LAINE	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS
--

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur David Maltête, président du jury

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération. En tant que coordinateur du DES de Neurologie durant mon internat, je tiens à vous remercier du véritable intérêt pédagogique que vous portez dans notre formation d'interne.

A Monsieur le Professeur Pierre-Antoine Gourraud, directeur de thèse

Je tiens tout d'abords à vous remercier pour mon sujet de thèse hautement original et pour vos conseils et votre encouragement dans la rédaction de ce manuscrit. Je tiens tout particulièrement à vous remercier de m'avoir montré les rouages et l'intérêt capital de la recherche clinique translationnelle et de la collaboration avec des personnes d'expertise différente dès mon stage d'externe à San Francisco. Sky is the limit!

A Monsieur le Professeur Gilles Edan,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Vos travaux de recherche clinique et thérapeutique capitaux dans le domaine de la Sclérose en Plaques, votre éthique professionnelle et votre implication en Neurologie à l'échelle européenne et internationale sont pour moi une véritable source d'inspiration.

A Monsieur le Docteur Bertrand Bourre,

Je vous remercie de m'avoir encadré pour mon sujet de mémoire qui m'a permis de présenter un poster au congrès de l'ECTRIMS à Berlin. Je vous remercie également pour ma formation clinique en Neuroinflammatoire durant mon internat qui m'a aidé à m'épanouir dans cette sous-spécialité de la Neurologie.

A Madame le Docteur Elisabeth Maillart,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également de l'encadrement clinique et pédagogique en lors de mon interCHU mais également de l'accueil bienveillant et chaleureux qui m'a permis de m'épanouir pendant les six mois passés au sein de votre équipe. Je me réjouis d'en faire partie l'année prochaine.

A l'équipe du CHU de Nantes et de l'Ecole Centrale de Nantes,

Je vous remercie de m'avoir permis de participer à votre étude et travailler sur vos données : Professeur David Laplaud et Laetitia Barbin (CHU de Nantes) et Said Moussaoui, Aya Hussein, Laura Souquières, Eric Le Carpentier, Yannick Austin (Ecole Centrale de Nantes)

A Philippe Nicolas et à Konstantin Akhmadeev du CHU de Nantes,

Je vous remercie d'avoir été aussi disponible pour répondre à mes questions sur le protocole, les données cliniques de l'étude et les données numériques du bracelet.

A Christophe Desterke,

Je vous remercie pour votre aide très précieuse dans l'exploitation des mégadonnées de ma thèse et pour la création du logiciel qui a été primordial et d'une grande efficacité.

A toute l'équipe de neurologues du CHU de Rouen, des Hôpitaux d'Evreux et du Havre,

Merci de m'avoir encadré durant toutes ces années et de m'avoir accompagné durant mon internat. Je tiens à remercier tout particulièrement les Docteurs Yvan Vaschalde et Jean-Philippe Cochin pour leur passion contagieuse pour la neurologie, leur bienveillance et leur gentillesse.

A mes co-internes,

- Merci pour un premier semestre inoubliable au Havre grâce au duo de choc : Jasmine et Julie.
- Merci à Antoine pour un super semestre à Evreux.

- Merci à toute la “Team Neuro” de Rouen : Clément, Guillaume, Maxime, Clara, Alexandre, Morgane, Clémence, Aude, Adrien, Elodie, PAF, Gérald, Elise, Margaux, Mélina, Jean, Jean-Loup, Linda, Laura, Mathilde, Anais et la relève, Raph, Camille, Florian et les autres
- Merci à mes cointernes de Neurochirurgie : Laura et Hélène
- Merci à mes cointernes d’interCHU qui m’ont donné envie de revenir
- Merci au lundi sushi : Claire, Pauline et Elise et aux P’tit Verdot avec Marine
- Merci à Nathalie pour tous ces rires et ces escapades à bord de la mascotte!

A mes amis,

- La Charlize team. Merci d’avoir fait de mes années de médecine une succession de joie, de voyages, de bonheurs et de moments forts en amitié.
- Aux Gondoliers de l’Amazone, pour m’avoir suivie dans ce projet humanitaire au bout du monde. La découverte de l’Amazonie, la Cordillère des Andes et le Rio Grande à vos côtés ont rendu cette expérience inoubliable.
- A la Fanfare des Makabés qui m’a permis de redécouvrir mon saxophone et pour cette incroyable fraternité musicale. Sans oublier la tournée internationale à Guca!
- A Julien, pour son amitié bittersweet pendant toutes ces années
- A Hélène, camarade sans faille depuis mon premier jour de P2
- A Lucie, fidèle amie depuis la maternelle!

A ma Famille,

- A mes soeurs, Fatou et Mariam, de Tournefeuille à SF, de Toulouse à Paris! Merci de m’avoir soutenue pendant toutes ces années.
- Merci à mes parents pour leur bel exemple d’intelligence et de persévérance. Merci d’avoir été là depuis le début.

A la rencontre du meilleur type,

- Au Slameur peu bavard, au plus Grand Mage des Couleurs de tous les temps et à ce Cher Ulysse que j’aime tant.

PLAN

INTRODUCTION

- I. Généralités sur la Sclérose en Plaques
- II. Epidémiologie
- III. Différentes formes de la maladie
 - A. Syndrome Radiologiquement Isolé
 - B. Syndrome Cliniquement Isolé (CIS)
 - C. SEP rémittente récurrente (SEP-RR)
 - D. SEP secondaire progressive (SEP - SP)
 - E. SEP primaire progressive (SEP - PP)
 - F. Une progression en deux phases
- IV. Mécanismes immunopathologiques de la SEP
 - A. Lésions histologiques
 - B. Les différents mécanismes immunopathologiques
 - 1. Le rôle de l'immunité adaptative
 - 1) L'immunité cellulaire : les lymphocytes T CD4+ et CD8+
 - 2) L'immunité humorale : Les lymphocytes B
 - 2. Le rôle de la barrière hématoencéphalique
 - 3. Le rôle de l'immunité innée
- V. Génétique et SEP
- VI. Stratégie thérapeutique actuelle dans la SEP
 - A. Traiter vite, traiter fort
 - B. Les différents traitements
 - C. Mécanismes physiopathologiques des différents traitements
 - D. Perspectives thérapeutiques
- VII. Les principaux scores cliniques
 - A. EDSS de Kurtze
 - B. MSFC
- VIII. L'intérêt de l'utilisation d'un bracelet connecté, le MYO dans la Sclérose en Plaques
 - A. Le bracelet connecté MYO : un capteur de mouvement inertiel et un EMG de surface réuni dans un produit de consommation de masse.

- B. Les différents capteurs du bracelet connecté MYO
 - 1. L'étude de la synergie musculaire grâce à l'électromyogramme de surface
 - 2. L'unité de mesure d'inertie
 - 1) Le gyroscope
 - 2) L'accéléromètre
 - C. Le traitement des données du bracelet MYO nécessite des méthodes d'analyse de Big Data
- IX. L'Objectif de mon travail de thèse

MATERIELS ET METHODES

- I. Méthodologie de l'étude et patients
 - A. Méthodologie de l'étude
 - B. Patients
 - C. Comité d'éthique
- II. Protocole
- III. Critères de jugement principal (étude observationnelle)
- IV. Acquisition et traitement des données
 - A. Acquisition des données
 - B. Traitement des données par big data
- V. Analyse statistique

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

ABBREVIATIONS

9-HPT	Nine Hole Peg Test
AW	Amplitude de Wilson
BH	Bilan hépatique
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BMS	Sclérose en plaques bénigne
BOC	Bandes oligoclonales
CC3	Chimiokines- β de classe 3
CD	Cluster de différenciation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIS	Syndrome cliniquement isolé
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CPP	Comité de Protection des Personnes
CXC4	Chimiokines- α de classe 4
DCI	Dénomination Commune Internationale
DHODH	Dihydro-orotate dehydrogenase,
DIS	Dissémination spatiale
DIT	Dissémination temporelle
DMT	Disease Modifying Treatment
EAE	Experimental Auto-immune Encephalomyelitis
EBV	Virus Epstein-Barr
ECAM	Molécules d'adhésion des cellules endothéliales
EDMUS	European Database for Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMG	Electromyogramme
GWAS	Genome Wide Association Study
HLA	Antigène des leucocytes humains
IA	Intelligence artificielle
IFN- γ	Interferon gamma
IG	Immunoglobuline
IMSGC	International Multiple Sclerosis Genetic Consortium
IL-1 β	Interleukine-1-bêta
IL-6	Interleukine 6
IRMf	Imagerie par Résonance magnétique fonctionnelle

LB	Lymphocyte B
LCR	Liquide céphalorachidien
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale
LT	Lymphocyte T
LTh17	Lymphocytes T auxiliaires activés sécrétrice de l'interleukine 17
M/S ²	Mètre par seconde au carré
MAdCAM-1	Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MAV	Valeur absolue moyenne
MBP	Myelin Basic Protein
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite measure
MSWS-12	12-item Multiple Sclerosis Walking Scale
NEDA	No Evidence of Disease Activity
NORB	Névrite optique rétrobulbaire
OFSEP	Observatoire Français de la Sclérose en Plaques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEDSS	Patient EDSS
PPMS	Sclérose en Plaques primairement progressive
RAD.S ⁻¹	Radian par seconde
RIS	Syndrome radiologiquement isolé
RISC	Radiologically Isolated Syndrome Consortium
RRMS	Sclérose en Plaques rémittente récurrente
S1PR	Récepteur de la Sphingosine-1-Phosphate
SEP	Sclérose en plaques
SEMG	Electromyogramme de surface
SENIAM	Surface Electromyography for a Non Invasive Assessment of Muscles
SNC	Système nerveux central
SPMS	Sclérose En Plaques secondairement progressive
SVM	Machine à vecteurs de support
T25FW	Timed 25-Foot Walk test
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha
t-IRMf	Imagerie par Résonance magnétique fonctionnelle en condition de tâche
UMI	Unité de mesure d'inertie
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1
WHODAS	World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0
ZC	Zero crossing

INTRODUCTION

I. Généralités sur la Sclérose en Plaques

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune démyélinisante à l'origine de multiples lésions inflammatoires disséminées dans le système nerveux central (SNC) impliquant de nombreux mécanismes immunologiques.¹ Le diagnostic de SEP repose sur l'association de symptômes cliniques et la présence de lésions démyélinisantes caractéristiques à l'IRM cérébrale répondant à une dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT). Sa définition n'a cessé d'évoluer depuis les premiers critères internationaux élaborés par Charles M. Poser et al en 1983² et d'intégrer de nouveaux critères diagnostiques parallèlement aux avancées de l'imagerie et de la science (Figure 1).

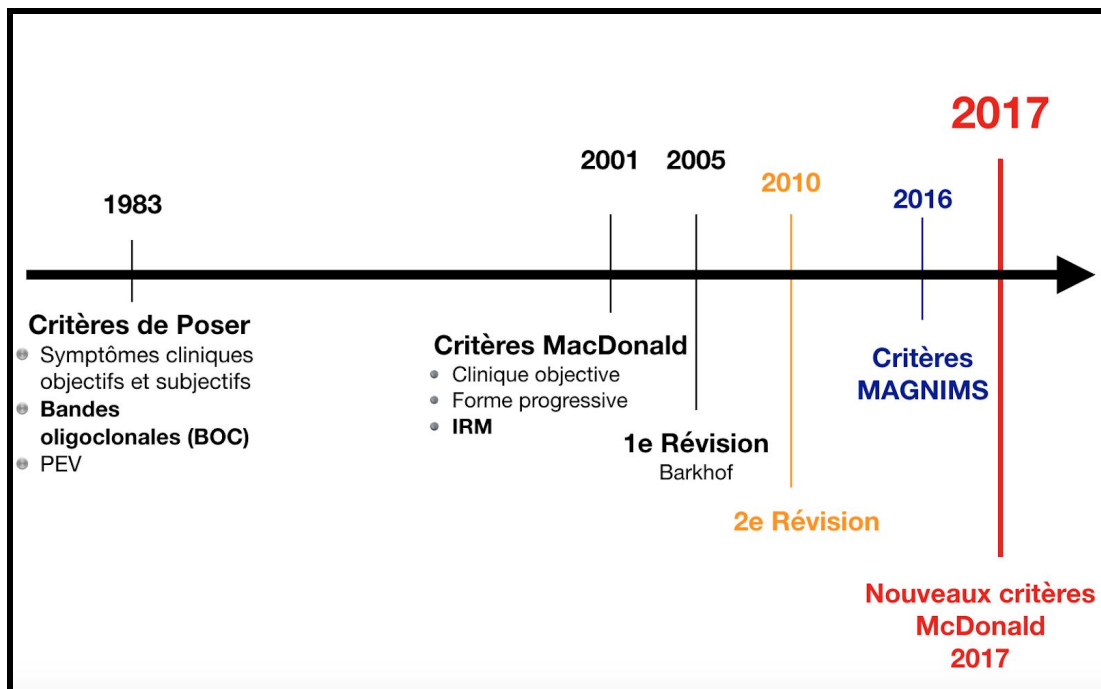


Figure 1. Evolution des critères diagnostiques de SEP (adapté de Labauge et al, FMC 2017)

Les derniers critères diagnostiques recommandés sont les critères McDonald 2017 proposés par le Comité International du Diagnostic de Sclérose en Plaques (International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis)³. Le tableau 1 résume les critères cliniques de la SEP rémittente-récurrente. Pour les formes progressives, le diagnostic peut-être posé en cas de progression soutenue du handicap pendant au moins 1 an (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) libre de poussée clinique ainsi qu'au moins deux des trois critères suivants : ≥ 1 lésion en hypersignal T2 dans ≥ 1 localisation cérébrale caractéristique de la SEP et/ou ≥ 2 lésions en hypersignal T2 dans la moëlle épinière et/ou la présence de bandes oligoclonales dans le LCR. Les différentes formes de SEP seront détaillées dans un chapitre ultérieur.

Données cliniques	Nombre de lésions* à l'IRM cérébrale et/ou médullaire	Données additionnelles nécessaires pour confirmer le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées	≥ 2	Aucune
≥ 2 poussées	1	DIS démontrée par 1 nouvelle poussée clinique sur 1 région anatomique différente à la clinique ou l'IRM
1 poussée	≥ 2	DIT démontrée par 1 nouvelle poussée clinique ou par IRM ou par la présence de bandes oligoclonales (BOC)
1 poussée	1	DIS démontrée par 1 nouvelle poussée clinique impliquant un site différent du SNC ou par IRM ET DIT démontrée par 1 nouvelle poussée clinique ou par IRM ou par présence de BOC

Tableau 1 : Critères diagnostiques McDonald 2017 pour les formes rémittente-récurrente.

*Les régions anatomiques caractéristiques de SEP à l'IRM sont les régions périventriculaire, corticale/sous-corticale, infratentorielle et médullaire.

II. EPIDEMIOLOGIE

La Sclérose en Plaques est l'une des principales causes de handicap chez les sujets âgés de 30 à 40 ans. Elle représente la principale pathologie démyélinisante dans les pays développés. L'incidence de la Sclérose en Plaques est en augmentation⁴. Sa prévalence a une répartition géographique hétérogène dans le monde, en Europe et en France. C'est en Amérique du Nord et en Europe que la prévalence est la plus élevée, respectivement 140/100 000 et 108/100 000 contre 2,2/100 000 et 2,1/100 000 en Asie de l'Est et en Afrique sub-saharienne respectivement. Il a été constaté un gradient de prévalence Nord-Sud (plus importante dans le Nord qu'au Sud) à l'échelle mondiale, mais également à l'échelle de l'Europe et même nationale. (Figure 2 et 3⁵)

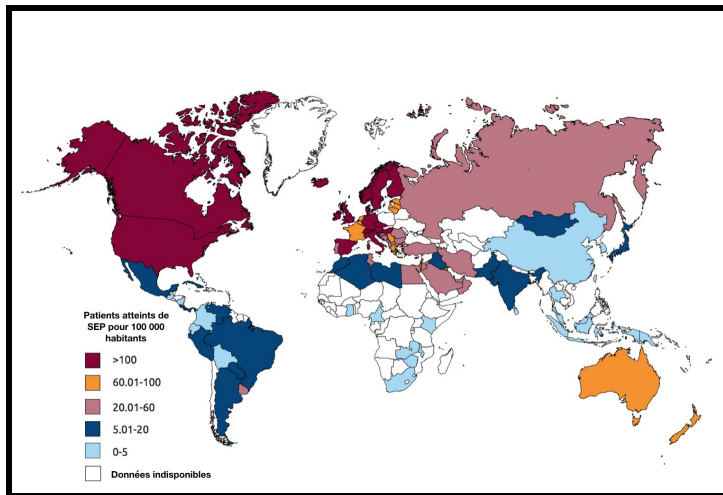


Figure 2. Prévalence mondiale de la SEP par pays (Atlas OMS 2013)

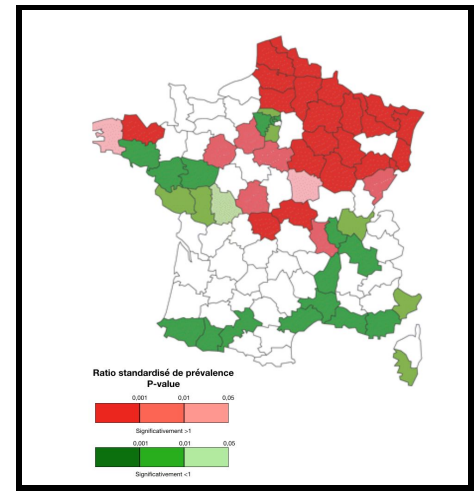


Figure 3. Prévalence de la SEP en France par département

Comme pour la plupart des pathologies auto-immunes, la SEP est une maladie affectant davantage les femmes que les hommes avec un sex-ratio (F/H) de 2:1. C'est une maladie multifactorielle⁶. Des études d'association pangénomiques ou Genome Wide Association Study (GWAS) ont permis de démontrer que les patients atteints de SEP présentent une susceptibilité génétique. De plus, plusieurs facteurs de risques environnementaux ont été identifiés: une

séropositivité au virus Epstein-Barr (EBV) avec notamment un épisode de mononucléose dans l'enfance ou l'adolescence, un tabagisme actif ou passif et une obésité.⁷

III. DIFFERENTES FORMES DE SEP

En 1996, Lublin et al a décrit quatre formes d'évolution de la maladie : la forme rémittente récurrente, primairement progressive, secondairement progressive et progressive récurrente⁸. Cette classification a été rapidement adoptée par la communauté internationale en pratique clinique et dans les essais thérapeutiques. Avec les diverses avancées en imagerie, cette description s'est affinée. On parle désormais de Syndrome Cliniquement Isolé (CIS), de SEP rémittente-récurrente (RRMS), de SEP secondairement progressive (SEP-SP) active ou non et de SEP primaire progressive (SEP-PP) active ou non⁹. Cette prise en compte de l'activité des formes progressives est importante car certains traitements modificateurs de la maladie (Disease Modifying Treatment - DMT) agissent sur ces phénotypes. Le Syndrome Radiologiquement Isolé (RIS) a, quant à lui, été plus récemment décrit.

A. Le Syndrome Radiologiquement Isolé

Le Syndrome Radiologiquement Isolé (RIS) a été décrit pour la première fois en 2009 par Okuda et al¹⁰ et correspond à la découverte fortuite sur une IRM cérébrale ou médullaire, de lésions démyélinisantes remplissant les critères de Barkhof¹¹ chez des individus sans antécédent d'épisode neurologique évocateur de poussée de SEP et un examen neurologique normal. Après la mise en évidence d'un RIS, $\frac{2}{3}$ des patients présente une évolution radiologique et $\frac{1}{3}$ une évolution clinique aboutissant à un diagnostic de SEP. Par ailleurs, il a été démontré que les sujets RIS ont une fonction cognitive affaiblie par rapport aux sujets contrôles, notamment sur le plan de l'attention et des fonctions exécutives¹². Ainsi, le RIS semble être le stade préliminaire infraclinique annonciateur de SEP. Actuellement, une collaboration internationale regroupant l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP), le Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) et MAGNIMS a pour but de rechercher les facteurs de risque de conversion du RIS en

SEP. Sur le plan national, une étude de cohorte prospective est actuellement en cours et a pour but d'étudier l'histoire naturelle du syndrome radiologiquement isolé¹³.

B. Syndrome Cliniquement Isolé

Le Syndrome Cliniquement Isolé (CIS) correspond à un premier épisode neurologique isolé dans le temps (monophasique) et souvent dans l'espace (monofocal) évocateur d'une pathologie démyélinisante inflammatoire mais ne remplissant pas l'intégralité des critères cliniques, radiologiques ou biologiques de dissémination spatiale et temporelle de SEP. Il survient typiquement chez de jeunes adultes (20 à 45 ans) en l'absence de fièvre, d'infection ou de signe d'encéphalopathie. Sa durée est par définition supérieure à 24 heures¹⁴. Ainsi, le CIS correspond au premier événement clinique. Le taux de conversion de CIS en SEP varie de 42 à 63% selon les études^{15,16}. Les facteurs de risques de conversion sont multiples ; démographiques (âge jeune, genre, ethnie), cliniques (présence d'un déficit cognitif), environnementaux (statut EBV, déficit en vitamine D), IRM (présence de "black-holes", prise de contraste de gadolinium, lésion médullaire, atrophie cérébrale), biologique (présence de BOC dans le LCR)¹⁷ et génétiques (HLA DRB 15:01)^{18,19}

En pratique clinique, les traitements de SEP ne sont pas indiqués dans le syndrome cliniquement isolé. Une étude transversale de suivi à long-terme de onze ans des patients issus de l'étude BENEFIT²⁰ (Betaferon/Betaseron in Newly Emerging MS for Initial Treatment), essai clinique de phase III visant à évaluer l'efficacité de l'interféron beta-1b (IFN 1b) chez des patients CIS, démontre que le temps de conversion de CIS en SEP est prolongé chez les patients CIS traités précocement par IFN 1b par rapport aux patients CIS du groupe placebo. Ces données ont amené la communauté internationale à modifier son comportement thérapeutique vis-à-vis de la SEP et d'adopter une stratégie thérapeutique "Early and Strong", c'est-à-dire : traiter efficacement et rapidement les patients CIS dès l'apparition d'une nouvelle poussée clinique ou radiologique. Mon travail de mémoire de DES de Neurologie soutenu le 12 juin 2018 et présenté sous format

poster au congrès de l'ECTRIMS à Berlin en 2018, a justement démontré que l'application des critères McDonald 2017 chez 100 patients SEP de la base de données de la cohorte European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) inclus par le CHU de Rouen a été associée à une diminution moyenne du délai diagnostique de SEP de 28,58 semaines, soit environ 7 mois ($p=0.0002$) CI 95%=[16,1 ; 40,3 semaines] par rapport à l'application des critères McDonald 2010²¹.

C. SEP rémittente récurrente (SEP-RR)

La forme rémittente récurrente est la forme la plus répandue de la maladie puisqu'elle constitue le phénotype évolutif de 80 à 85% des patients. Les patients évoluent par poussées cliniques ou radiologiques. Cliniquement, le terme de "poussée" a été clairement défini lors des critères diagnostiques McDonald de 2001 comme l'apparition ou l'aggravation d'un nouveau symptôme focal pour une durée supérieure à 24 heures²². La durée minimale entre deux poussées est d'au moins trente jours. Une poussée peut affecter quelque partie du SNC mais les sites privilégiés de démyélinisation sont les nerfs optiques, la moelle épinière et le tronc cérébral dont les manifestations cliniques typiques sont respectivement une névrite optique rétrobulbaire (NORB) classiquement unilatérale, un tableau médullaire généralement sensitif avec un signe de Lhermitte plus rarement moteur et souvent associé à des troubles vésico-sphinctériens, un trouble de l'oculomotricité avec une ophtalmoplégie internucléaire²³. Les symptômes non focaux tels que la survenue d'une crise d'épilepsie, l'atteinte cognitive ou la fatigue ne sont pas des signes caractéristiques de poussées et peuvent mettre en difficultés le clinicien car ils sont parfois témoins d'une poussée authentique. Ainsi, l'avènement de l'IRM cérébrale a permis de mieux objectiver l'évolution de la SEP et de mieux caractériser les poussées²⁴. Une poussée radiologique est définie comme l'apparition d'une nouvelle lésion inflammatoire ou d'une prise de contraste sur une nouvelle IRM²⁵. A noter que l'expression clinique d'une poussée ne correspond pas forcément à la topographie des lésions visibles à l'IRM.

D. SEP secondairement progressive (SEP - SP)

Sans traitement, la majorité des patients atteints de SEP-RR évolue vers une forme secondairement progressive. Il n'existe à ce jour aucun critère international permettant de définir cette forme de la maladie. Le diagnostic de SEP secondairement progressive repose essentiellement sur l'appréciation du clinicien qui objective une aggravation clinique progressive sur au moins une année chez un patient évoluant jusqu'alors sous une forme rémittente récurrente. Ainsi, l'identification de ce passage en forme progressive dépend uniquement des symptômes rapportés par le patient et de l'appréciation clinique du neurologue. Ce manque de définition objective rend difficile la réalisation d'essais cliniques spécifiques de cette phase de la maladie. La complexité diagnostique de la SEP-SP vient également du fait que durant la phase progressive de la SEP, les patients peuvent présenter des fluctuations, des phases de plateau et surtout des poussées dites surajoutées qui reflètent la persistance d'une activité inflammatoire rémanente. Ainsi, on peut subdiviser les formes progressives en quatre catégories⁹ :

- Active avec progression : présence de poussée inflammatoire surajoutée clinique et/ou radiologique associée à une aggravation clinique progressive
- Active sans progression : présence de poussée inflammatoire surajoutée clinique et/ou radiologique sans une aggravation clinique progressive
- Non-active avec progression : absence de poussée inflammatoire surajoutée clinique et/ou radiologique associée à une aggravation clinique progressive
- Non-active sans progression : absence de poussée inflammatoire surajoutée clinique et/ou radiologique sans aggravation clinique progressive

E. SEP primaire progressive (SEP -PP)

La SEP primaire progressive est définie par la présence à l'IRM de lésions démyélinisantes inflammatoires disséminées dans le temps et l'espace associée à une majoration clinique constante et soutenue d'un déficit neurologique documenté, irréversible, progressant pendant au moins un an. Ce phénotype représente le profil évolutif de 15% des patients. Le début de la maladie survient plus tardivement que dans la SEP-RR (40 ans en moyenne contre 30 ans) mais à un âge de début identique que dans la forme secondairement progressive. La proportion d'homme est plus importante dans cette forme de la maladie avec un ratio femme/homme de 1:1 (contre 2-3:1 pour la forme rémittente récurrente). Il n'existe à ce jour aucun paramètre d'imagerie ou biologique permettant de confirmer la progression de la maladie à l'échelle individuelle des patients. Ce qui différencie cliniquement la SEP-RR de la SEP-PP est la durée et le mode d'installation des symptômes. Dans la forme rémittente-récurrente, les symptômes s'installent rapidement et s'aggravent en quelques heures à quelques jours pour régresser en quelques jours à quelques semaines. Dans la forme progressive, les symptômes s'installent lentement et de manière insidieuse sur quelques mois à quelques années sans jamais régresser. A cette évolution irréversible et progressive, peuvent s'ajouter des épisodes d'exacerbations cliniques et/ou radiologiques témoins de la persistance d'une activité inflammatoire rémanente. Les principaux symptômes retrouvés dans la forme primaire progressive sont une paraparésie spastique et une ataxie cérébelleuse. Les patients présentent également une atteinte cognitive plus fréquente ainsi qu'une progression du handicap et un pronostic plus sévère que les patients présentant une forme rémittente récurrente. Enfin, le délai de progression de la maladie jusqu'à un EDSS 3 est plus court que chez les patients atteints de SEP.²⁶

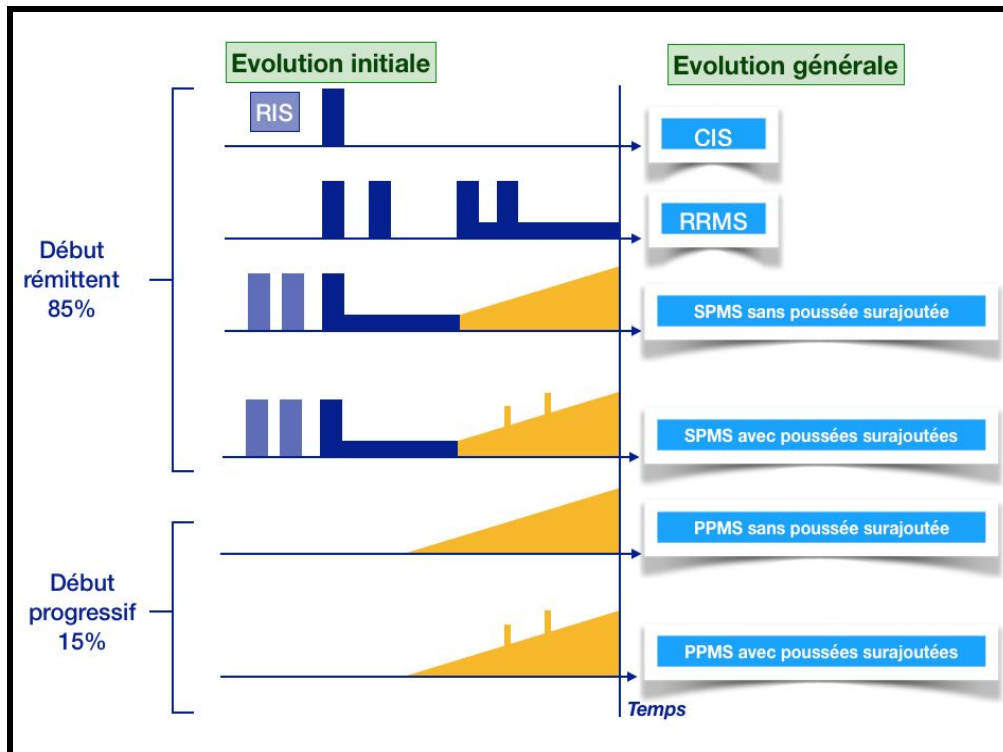


Figure 4. Schéma récapitulatif des différents phénotypes évolutifs de la SEP

F. Une progression en deux phases

Il existe deux phases indépendantes d'évolution de la maladie (Figure 5). Jusqu'à un EDSS = 3, les lésions inflammatoires influencent négativement la progression de la maladie et le handicap. Durant cette phase, les facteurs influençant négativement la progression de la SEP sont le sexe masculin, un âge de début élevé, la survenue de plusieurs poussées précoces (≥ 2 poussées les deux premières années après le début des symptômes) et la présence de séquelles post-poussée. A partir d'un EDSS ≥ 3 irréversible, la progression du handicap est indépendante de l'activité inflammatoire. La première phase d'évolution a une durée très variable d'un patient à l'autre, contrairement à la deuxième phase dont la durée est relativement constante. Par ailleurs, dans la SEP-RR, la durée de la première phase est plus longue que dans la SEP-PP²⁷. Le fait que certains nouveaux traitements DMT puissent agir favorablement bien que modestement sur des formes

progressives actives ne remet pas en cause ce postulat, mais indique que les formes progressives de la maladie font partie d'un spectre de phénotypes qui se chevauchent^{28,29}.

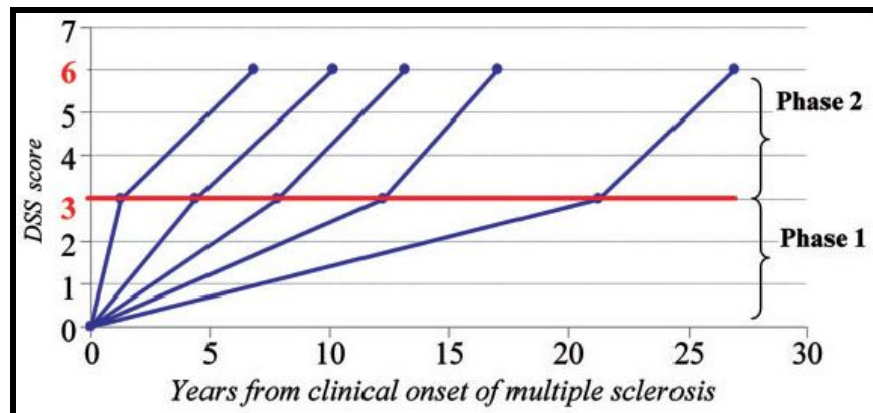


Figure 5. Schéma de progression du handicap de la SEP en deux temps d'après Leray et al. (Brain, 2010)

IV. Mécanismes immunopathologiques de la SEP

Si l'antigène causal reste à ce jour inconnu, l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun princeps à l'origine de la sclérose en plaques est justifiée par plusieurs faits. Tout d'abord, les plaques démyélinisantes disséminées dans le SNC sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire de lymphocytes et de monocytes (macrophages/microglies). Ensuite, la présence de BOC dans le liquide céphalorachidien (LCR) est un autre marqueur d'inflammation.³⁰ Aussi, les facteurs de susceptibilité génétique de SEP mise en évidence par les études de GWAS se trouvent pour la plupart dans les régions géniques du complexe HLA (antigènes des leucocytes humains)³¹. Par ailleurs, on induit la maladie au modèle murin expérimental, l'Experimental Auto-immune Encephalomyelitis (EAE) par l'injection d'un antigène cérébral chez l'animal³². Enfin, la grande efficacité des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs actuellement utilisés en thérapeutique sont en faveur d'un dysfonctionnement des mécanismes de tolérance immunitaire chez les patients atteints de SEP.

A. Lésions histologiques

La signature histologique de la sclérose en plaques est la présence de zones d'inflammation focales bien délimitées, associées à une démyélinisation qui prédomine dans certaines régions de la substance blanche (corticale/juxtacorticale, infratentorielle, périventriculaire, nerfs optiques, moelle épinière) mais également de la substance grise. (Figure 6) Ces lésions peuvent être classées en fonction du niveau d'activité inflammatoire et de démyélinisation.³³ Au sein d'une lésion en cours de démyélinisation, la myéline est absorbée par les macrophages (d'origine systémique) et les cellules microgliales résidentes du SNC, puis détruite dans les lysosomes de ces cellules. Ces dernières sont ensuite lentement retirées des lésions. Ainsi, les lésions actives sont caractérisées par une hypercellularité et une perte de myéline diffuse importante. Elles sont plus fréquentes en début de maladie et dans les formes dites actives. A l'inverse, la fréquence de ces lésions inflammatoires diminue avec la progression de la maladie pour laisser place à des lésions inactives caractérisées par une gliose cicatricielle, surtout présente en phase évoluée de la maladie et dans les formes progressives non actives. Ainsi, selon le phénotype évolutif, la durée de la maladie et l'activité inflammatoire, le profil histologique des patients de SEP diffère³⁴.

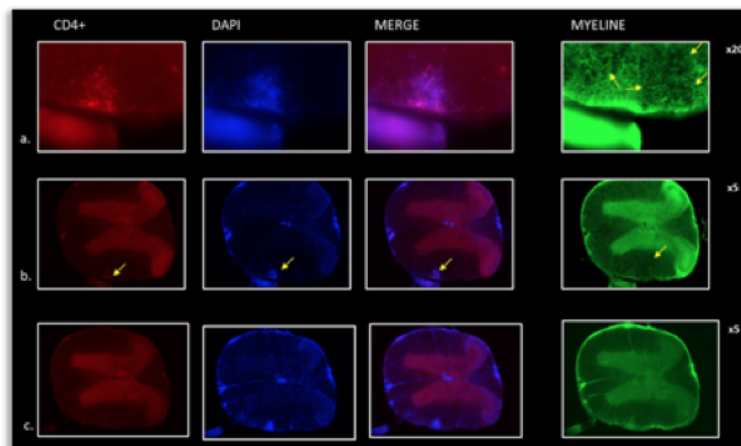


Figure 6. Plaque démyélinisante sur coupes de moelle épinière en immunohistochimie d'EAE sauvage. Issue de mon mémoire de Master 2, “*Etude phénotypique du récepteur purinergique P2X7R dans un modèle murin de SEP*” (2017). Les flèches indiquent l'activité inflammatoire (CD4+/DAPI/MERGE) et les zones de démyélinisation (MYÉLINE) de la plaque. CD4=marqueurs de LT, DAPI=marqueurs des noyaux cellulaires.

B. Les différents mécanismes immunopathologiques

1) Le rôle de l'immunité adaptative

Un dysfonctionnement des acteurs de l'immunité adaptative, immunité spécifique dirigée contre des antigènes, serait au premier plan dans la sclérose en plaques. L'inflammation dans la SEP affecte uniquement le système nerveux central suggérant que les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) sont recrutés spécifiquement par un auto-antigène exprimé dans le SNC. Actuellement, cet hypothétique auto-antigène n'a pas encore été identifié.

(a) L'immunité cellulaire : les lymphocytes T CD4+ et CD8+

Dans le SNC, les lymphocytes T CD4+ (LT4) ou auxiliaires reconnaissent les antigènes qui leur sont présentés par les cellules microgliales, les macrophages systémiques et les lymphocytes B. Toutes ces cellules expriment à leur surface des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes T CD8+ (LT8) ou cytotoxiques expriment comme toutes les cellules nucléées, les molécules de classe I du CMH. Dans les tissus périphériques tels que la peau, les intestins et les poumons, les cellules dendritiques, véritables sentinelles du système immunitaire, ingèrent les agents pathogènes, les digèrent puis en exposent les fragments à leur surface. Ce sont les antigènes. Elles vont ensuite migrer dans les organes lymphoïdes pour présenter ces antigènes aux lymphocytes T. Cette étape représente l'amorçage ou le *priming* de la réaction inflammatoire. Dans la SEP, l'immunisation des patients avec un peptide modifié, Myelin Basic Protein (MBP) augmente le nombre de LT-MBP spécifiques et augmentent l'activité inflammatoire à l'IRM cérébrale³⁵ de ces patients. De plus, des travaux sur des souris transgéniques exprimant un récepteur dérivé de LT4 et LT8 humains et la molécule HLA correspondante développent l'EAE³⁶. Ainsi, un dysfonctionnement de l'amorçage des cellules T autoréactives dans le système immunitaire périphérique serait impliqué dans la genèse du processus pathologique de la sclérose en plaques. L'activation antigène spécifique des LT et leur différenciation en LT auxiliaires pathologiques seraient déclenchées dans les tissus lymphoïdes

périphériques du tube digestif et du système bronchique. Dans le système digestif par exemple, le microbiote, un ensemble de microorganismes symbiotiques et écologiques résidents de notre organisme³⁷, pourrait donc modifier la différenciation des LT autoréactives et certains facteurs environnementaux tels que les habitudes alimentaires, pourraient influencer les mécanismes immunopathologiques de la maladie. Une étude récente a justement démontré l'implication du microbiote digestif dans la détermination du phénotype évolutif dans l'EAE³⁸.

(b) L'immunité humorale : les lymphocytes B

En 1942, le rôle de l'immunité humorale dans la sclérose en plaques a été suggéré pour la première fois suite à la découverte d'une synthèse intrathécale IgG, notamment les isotypes IgG1 et IgG3, dans le LCR de patients atteints de sclérose en plaques³⁹. Lorsque ces isotypes IgG se lient sur leur épitopes cibles, ils activent une cascade du complément impliquée dans la différenciation des LB en plasmocytes (LB différenciés et capables de produire des anticorps). Ces immunoglobulines sont relativement stable tout au long de l'évolution de la maladie. Il existe une quantité plus importante de plasmocytes activés chez les patients SEP durant de nombreuses années car ils sont maintenus par la sécrétion de cytokines et de facteur de survie cellulaire par certains protagonistes de l'immunité innée résidentes du SNC⁴⁰. Les plasmocytes sont corrélés à la sévérité de la maladie et aux lésions intracérébrales prenant le contraste à l'IRM. Un modèle expérimental de souris EAE avec une élimination sélective de l'expression de CMH-II des lymphocytes B a présenté une résistance à l'induction de la maladie⁴¹. Une autre implication des LB dans la pathogenèse de la SEP est leur fonction de cellules présentatrices d'antigène (CPA) aux LT. On rappelle qu'après la reconnaissance d'un antigène, les LB se différencient soit en plasmocytes, soit en LB mémoires. Ces derniers mémorisent les propriétés de l'antigène qui les a activés afin de provoquer une réaction immunitaire plus efficace et plus rapide lors d'une deuxième rencontre avec ce même antigène. Dans la SEP, les LB mémoires sont retrouvés en grande quantité dans le sérum des patients et ont un niveau d'expression de CD20 très élevé. Ils favoriseraient la réponse inflammatoire dans la maladie en produisant des

cytokines comme l'interleukine 6 (IL-6) et favoriseraient le rôle effecteur proinflammatoire des lymphocytes T auxiliaires activés sécrétants de l'interleukine 17 (LTh17)⁴² pourvoyeurs d'inflammation chronique⁴³. Ainsi, les LB exercent une fonction effectrice de présentation d'antigène et sécrètent des cytokines proinflammatoires, indispensables pour déclencher la réaction inflammatoire auto-immune contre les oligodendrocytes de la myéline du SNC à l'origine de la démyélinisation. Les immunothérapies anti-CD20, Ocrelizumab et Rituximab, permettent une déplétion des LB circulants CD20+ tout en épargnant les cellules qui n'expriment pas CD20 à leur surface, comme les cellules souches (pro-lymphocytes b), la plupart des plasmoblastes et les plasmocytes différenciés producteurs d'anticorps.(Figure 7) Du fait de leur expression très élevée de CD20, les LB mémoires sont efficacement déplétés par les traitements anti-CD20 et vont ensuite se reformer progressivement avec un phénotype modifié, moins inflammatoire et moins apte à activer une réponse inflammatoire chronique induite par les LTh17⁴⁴.

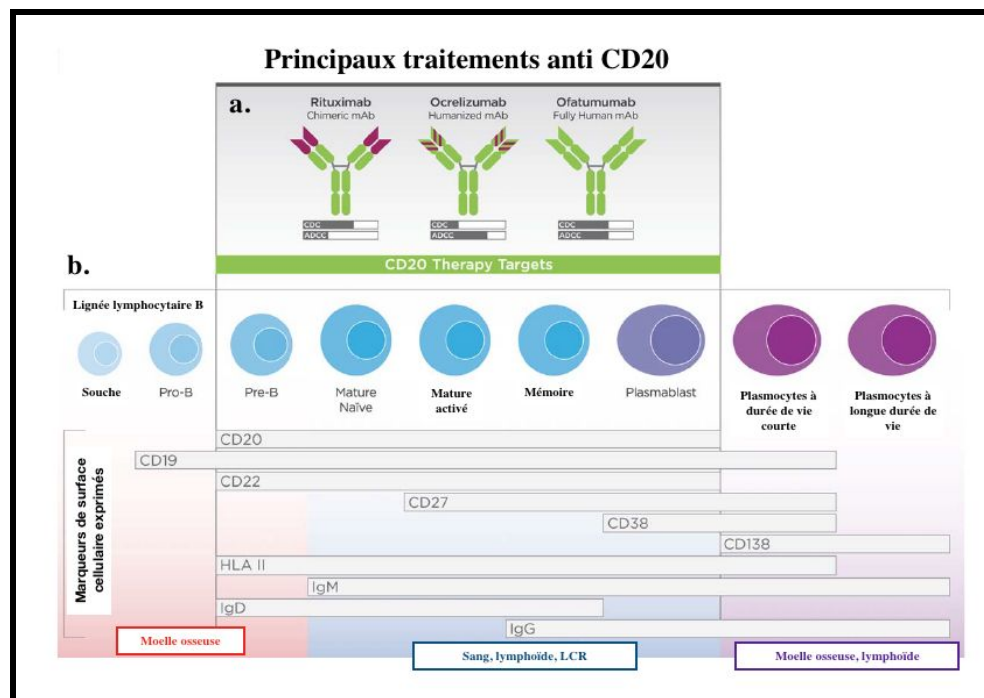


Figure 7. Lignée lymphocytaire B et traitements anti CD20. (a) Principaux traitements anti-CD20 et leurs cibles. (b) Différentes étapes de la maturation des LB. D'après *Greenfield AL et Hauser SL.(2018)*⁴⁰

2) Le rôle de la barrière hémato-encéphalique

A l'état physiologique, la barrière hémato-encéphalique (BHE) est formée de cellules endothéliales cérébrales, de péricytes de la lame basale et d'astrocytes. L'association de ces cellules assurent une séparation imperméable entre le SNC et le système sanguin périphérique. La sécrétion de facteurs trophiques par les péricytes et les astrocytes permet le maintien de l'étanchéité de la barrière. La réaction inflammatoire dans la SEP est déclenchée en partie par la pénétration de leucocytes activés à travers la BHE qui initie la production de cytokines et de chemokines dans l'interstitium cérébral. Dans les lésions inflammatoires, les lymphocytes T activés, les macrophages/microglies et les astrocytes sécrètent des cytokines de type Th1 telles qu'interféron-gamma ($\text{IFN-}\gamma$), Tumor Necrosis Factor-alpha ($\text{TNF-}\alpha$), interleukine 1-bêta ($\text{IL-1}\beta$) et IL-6. Ces cytokines proinflammatoires vont favoriser et entretenir la réaction inflammatoire. Les cellules endothéliales cérébrales exposées à ces cytokines altèrent l'architecture des jonctions serrées et d'adhérence de la BHE. Elles induisent l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales (ECAMS) dont ICAM-1, VCAM-1, E-selectines et PECAM-1. De plus, les astrocytes et les macrophages/microglies sécrètent des peptides chimiotactiques (permettant d'attirer ou de repousser des cellules) de petite taille, les chimiokines. Durant la phase d'activité inflammatoire de la SEP, certaines chimiokines, notamment les chimiokines- β de classe 3 (CC3) qui attirent les cellules neutrophiles et les LT, ainsi que les chimiokines- α de classe 4 (CXCR4), sont abondamment exprimées et contrôlent la migration des leucocytes à travers la BHE. Ainsi, la collaboration entre les chimiokines, les cytokines et les molécules d'adhésion contrôlent l'adhésion des leucocytes à l'endothélium cérébral, leur migration et déterminent la composition cellulaire de l'infiltrat inflammatoire dans la maladie. La migration transendothéliale des leucocytes activés dans le SNC durant la réaction inflammatoire de la SEP est l'une des conséquences majeures de la perméabilité de la BHE. En thérapeutique, le Natalizumab, traitement immunosuppresseur de deuxième ligne, se lie à l'intégrine- $\alpha 4$, récepteur d'adhésion à la surface cellulaire des lymphocytes et des monocytes

activés, et bloque l'adhésion des LT et monocytes activés aux jonctions serrées de type cadhérine, Vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1) et à la protéine extracellulaire de type sélectine Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) de l'endothélium activé⁴⁵.

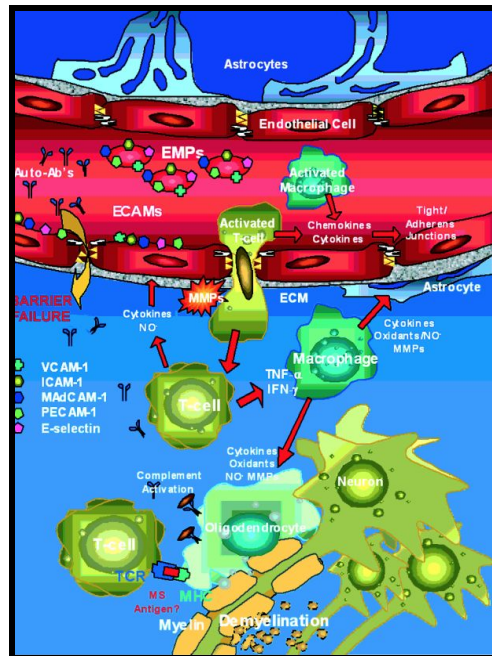


Figure 8. Mécanismes physiopathologiques à l'origine de la rupture de la barrière hémato-encéphalique d'après Manigar et Jc Alexander et al⁴⁵.

3) Le rôle de l'immunité innée

Les monocytes tels que les cellules microgliales résidentes et les macrophages périphériques sont les cellules prédominantes dans les lésions inflammatoires démyélinisantes dans la SEP. Ces cellules interagissent avec les cellules de l'immunité adaptative et provoquent des lésions tissulaires inflammatoires. Elles sont en partie responsables de l'altération de la myéline. Elles sont également présentes aux abords des axones lésés et associées à la dégradation axonale aiguë. De plus, les cellules microgliales et les macrophages activés sont des sources de stress oxydatif important altérant la substance blanche et grise du SNC dans la maladie. Toutefois, ces

cellules de l'immunité innée sont également indispensables dans les processus de réparation et de remyélinisation de la myéline. Cette dualité fonctionnelle est très bien illustrée par les cellules microgliales. En effet, ces cellules sont capables de présenter à la fois un phénotype neuroprotecteur (ou anti-inflammatoire M2) en favorisant la récupération tissulaire en nettoyant les débris cellulaires au niveau des plaques démyélinisées, mais sont également capable de neurotoxicité via un phénotype pro-inflammatoire M1, en produisant notamment des radicaux libres et des cytokines proinflammatoires comme $\text{TNF-}\alpha$ ⁴⁶. (Figure 9) Ces deux phénotypes coexistent dans les plaques démyélinisées quelque soit le stade lésionnel. Par ailleurs, des travaux réalisés sur des modèles animaux génétiquement modifiés permettant de différencier les phagocytes d'origine périphérique des résidentes, indiquent qu'en fonction de leur origine, les phagocytes n'adoptent pas le même rôle au cours de l'inflammation du SNC ; s'ils sont d'origine périphérique, ils initient une démyélinisation, alors que les résidents débloquent les débris cellulaires favorisant ainsi la régénérescence tissulaire et la remyélinisation⁴⁷.

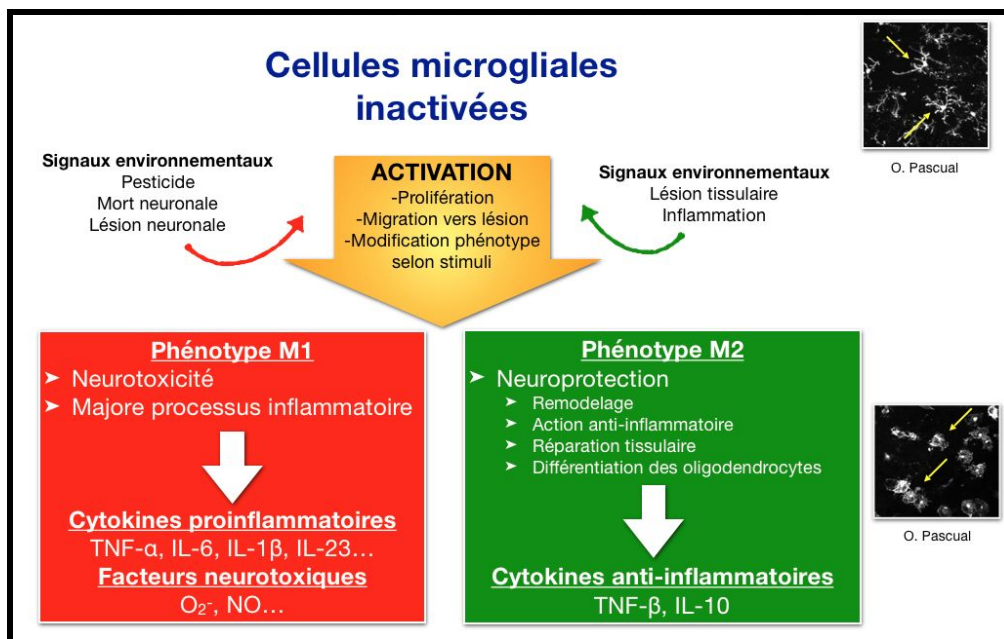


Figure 9. Rôle des cellules microgliales dans le SNC. Issue de mon mémoire de Master 2, “Etude phénotypique du récepteur purinergique P2X7R dans un modèle murin de SEP” (2017)

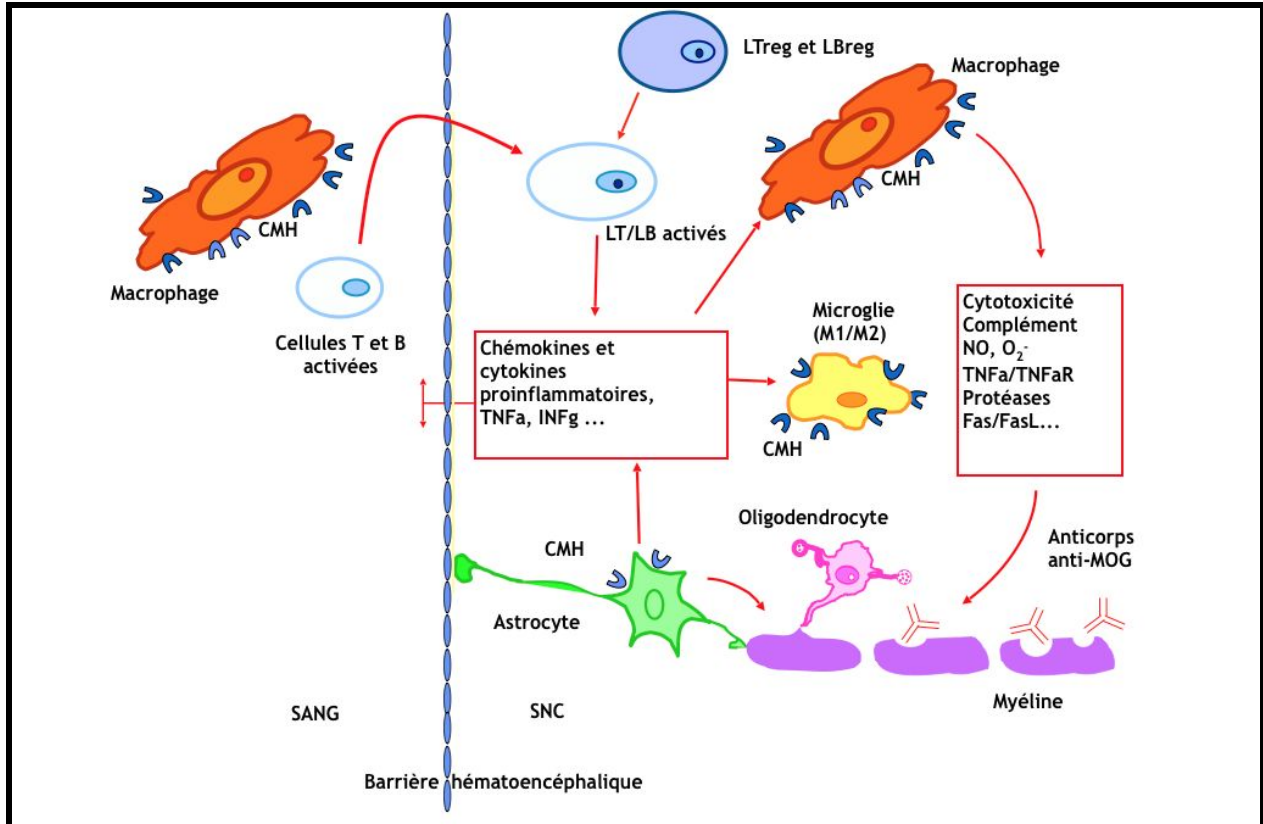


Figure 10. Schéma résumant les différents mécanismes immunopathologiques présumés à l'origine de la SEP. Figure issue de mon mémoire de M2

VI. Génétique et SEP

Comme nous l'avons décrit précédemment, la SEP est une maladie multifactorielle où interagissent des facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux, infectieux. Ainsi, les données épidémiologiques indiquant la disparité de prévalence de la SEP selon l'origine ethnique et les clusters familiaux sont en faveur d'une part notable de l'hérédité dans le risque de développer la maladie. Comme pour d'autres pathologies auto-immunes, les patients atteints de SEP ont tendance à se regrouper en cluster familial. Par exemple, plusieurs études ont révélés que les jumeaux homozygotes avaient un taux de concordance plus important (20-30%) comparé aux jumeaux hétérozygotes (2-5%)⁴⁸⁻⁵⁰. Concernant la fratrie d'un cas index, le risque est sept fois supérieur à la population générale mais moindre pour les apparentés du 2ème ou 3ème

degré⁵¹. Dans les années 1970, un premier variant de susceptibilité de la SEP, l'antigène des leucocytes humains (HLA) a été identifié au sein du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Cependant, l'hérédité de la SEP suit un modèle polygénique complexe qui a nécessité de grandes études multicentriques pangénomiques du GWAS d'échelle internationale pour avancer dans nos connaissances. Depuis dix ans, les études de GWAS menées par le Consortium International de Génétique en Sclérose en Plaques (IMSGC) représentant l'analyse des données génétiques cumulées de 47 351 patients atteints de SEP et 68 284 sujets contrôles ont permis d'identifier plus de 200 variants génétiques de susceptibilité de la maladie⁵².

VII. Stratégie thérapeutique actuelle dans la SEP

A. Traiter vite, traiter fort

La Sclérose en plaques affecte l'ensemble du cerveau et les lésions commencent dès le début de la maladie. Les mécanismes de réparation cérébrale et de remyélinisation sont détectés dès le début de la maladie mais ce potentiel de régénération est limité et devient de moins en moins efficace avec l'âge. Par ailleurs, lorsque les patients atteignent un EDSS $\geq 3 - 4$, l'évolution de la maladie ne peut plus être véritablement modifiée. Ainsi, il est indispensable de prévenir la dégradation progressive cérébrale. Les cliniciens doivent donc agir rapidement avant l'apparition de lésions irréversibles et avant que les patients n'atteignent leur capacité de remyélinisation maximale. Il existe un consensus grandissant au sein de la communauté internationale pour traiter les patients SEP le plus rapidement et le plus efficacement possible afin de préserver le "capital cérébral" le plus longtemps possible⁵³. La preuve en est les derniers critères révisés McDonald 2017 ayant pour objectif principal de permettre un diagnostic précoce de la maladie pour une instauration des traitements le plus rapidement possible. Cette stratégie thérapeutique précoce est justifiée par les études longitudinales de suivi des patients ayant participé aux premiers essais cliniques d'interféron beta montrant que les patients du bras thérapeutiques ayant débuté un traitement un à deux ans avant les patients du bras placebo, ont une morbi-mortalité moins élevée que les patients placebo même après onze ans d'évolution²⁰. Une autre étude

démontrant l'intérêt d'un traitement précoce dans la maladie est le suivi sur le long terme des patients ayant participé aux premiers essais cliniques du Natalizumab où l'on retrouve, cinq ans après l'essai thérapeutique, un score EDSS plus bas chez les patients du bras traités deux ans avant les patients du bras placebo ⁵⁴.

B. Les différents traitement de fond

	DCI (Nom commercial)	Mécanisme d'action	Principaux effets indésirables	Date AMM
Traitements de 1ère ligne	Interferon β -1a (Avonex®)	Diminution de l'adhésion des LT à l'endothélium vasculaire. Induction des cytokines anti-inflammatoires. S'oppose à l'action des cytokines proinflammatoires des cellules microgliales (immunomodulateur)	Syndrome pseudo-grippal, réaction cutanée	1997
	Peginterferon β -1a (Plegridy®)			2017
	Interferon β -1a (Rebif®)			1999
	Interferon β -1b (Betaferon®)		Syndrome pseudo-grippal, réaction cutanée	1995
	Interferon β -1b (Extavia®)		Syndrome pseudo-grippal, réaction cutanée	2010
	Acétate de Glatiramère (Copaxone®)		Réaction cutanée, lipodystrophie	2004
	Di-methylfumarate (Tecfidera®)	Activation de la voie de signalisation Nrf2 qui joue un rôle prépondérant dans la modulation des réponses cellulaires inflammatoires et activation des voies métaboliques antioxydants (immunomodulateur)	Troubles digestifs, flush, lymphopénie	2013
	Teriflunomide (Aubagio®)	Inhibition spécifique et réversible de la DHODH. Réduction de la prolifération des LT et LB (Immunosuppresseur)	Alopécie, troubles digestifs, anomalie du BH, HTA, sd de Lyell, tératogénicité	2013
Traitements de 2ème ligne	Fingolimod (Gilenya®)	Bloque les lymphocytes dans les ganglions lymphoïdes en agissant sur le récepteur S1Pr et réduit le nombre de lymphocytes circulant (immunosuppresseur)	Lymphopénie, bradycardie, oedème maculaire, HTA, carcinome basocellulaire	2011
	Natalizumab (Tysabri®)	Anticorps monoclonal humain ciblant l' α 4-intégrine. Bloque l'entrée des LT dans le SNC au niveau de la BHE. (immunosuppresseur)	LEMP	2006
	Anti CD20 Rituximab®/Ocrelizumab®	Anticorps monoclonal dirigé contre les LB	Sinusite, réactivation VZV/VHB, leucopénie	2016/2019
	Mitoxanthrone (ELSEP®)	Agent intercalant de l'ADN qui permet de réduire le nombre de LT, de supprimer l'immunité humorale	Aménorrhée, alopécie, nausées et vomissements, infections urinaires	1997

C. Mécanismes physiopathologiques des différents traitements

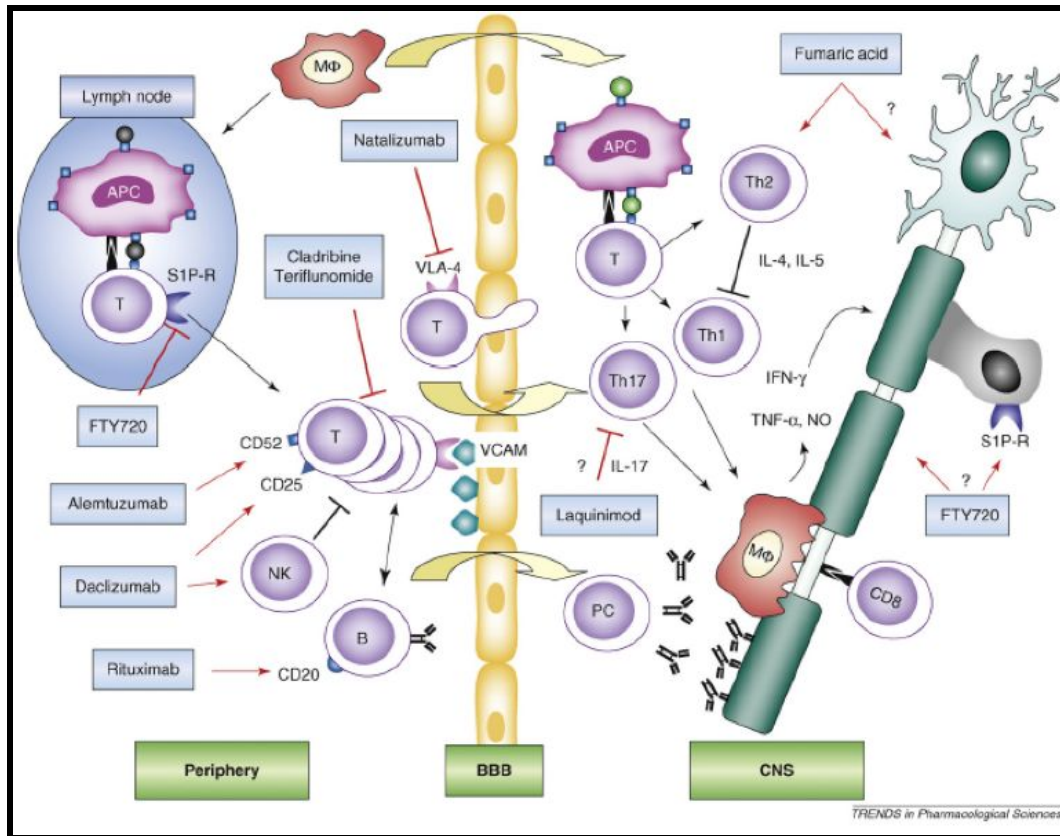


Figure 10. Schéma des différents cibles des DMT d'après Linker et al (2008)⁵⁵

D. Perspectives thérapeutiques

Les traitements de la Sclérose en Plaques continuent de révolutionner la prise en charge thérapeutique de la maladie et représentent l'un des domaines de recherche clinique les plus dynamiques et enthousiasmants des Neurosciences. En 25 ans, une douzaine de traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs a permis de changer significativement l'évolution des formes inflammatoires de la maladie. Actuellement, l'enjeu thérapeutique de la SEP de phénotype rémittent récurrent est d'obtenir une absence de poussée le plus longtemps possible

(concept du No Evidence of Disease Activity - NEDA) et une personnalisation de la prise en charge des patients. Toutefois, malgré cette révolution thérapeutique contre l'activité inflammatoire de la maladie, le problème de la progression persiste. Toutes nos stratégies thérapeutiques actuelles ont justement pour but d'éviter le stade de progression irréversible de la SEP. Les essais cliniques ORATORIO⁵⁶ (Ocrelizumab) et EXPAND⁵⁷ (Siponimod) ont mis en évidence une réduction de 20-25% de progression du handicap à trois mois dans la forme primaire progressive. Toutefois, il faut considérer que ce bénéfice prometteur reste modeste et concerne les patients présentant une activité inflammatoire rémanente. L'enjeu des années à venir sera d'une part de mieux caractériser les phénomènes physiopathologiques à l'origine de la progression de la maladie; d'autre part, de trouver de meilleurs outils d'évaluation de la progression afin de pouvoir développer des stratégies thérapeutiques spécifiques et de plus grande efficacité sur cette atteinte progressive neurodégénérative.

VIII. Les principaux scores cliniques

A. EDSS de Kurtze

Le score EDSS ou Expanded Disability Status Scale de Kurtzke, bien que critiqué, est à ce jour le principal outil de cotation clinique pour évaluer la sévérité et l'évolution de la Sclérose en Plaques⁵⁸. Dans les années 1960, le Professeur John F. Kurtzke (1926 - 2015), Neuroépidémiologue et Professeur de Neurologie de l'Université de Georgetown, Washington DC, Etats-Unis, a créé ce score éponyme grâce à une étude cas-témoin basée sur une cohorte de soldats américains dont le diagnostic de SEP avait été confirmé dans des hôpitaux militaires pendant la Seconde Guerre Mondiale⁵⁹. Une analyse détaillée des données issues de 3000 examens cliniques très approfondis (le diagnostic clinique de SEP aboutissant à une exclusion de l'armée) sur une période de 20 ans chez 762 patients a été réalisée⁶⁰. Chaque examen neurologique a été divisé en huit systèmes (FS) ou paramètres (PF) fonctionnels, dont quatre majeurs : pyramidal, cérébelleux, sensitif, tronc cérébral et quatre mineurs : vésico-sphinctérien, visuel, mental et autres. Le score global de l'EDSS se mesure sur une échelle de vingt niveaux (0

à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3.5, le score obtenu dans chaque paramètre fonctionnel (PF) et le nombre de PF atteints, déterminent le score EDSS. A partir d'un score EDSS à 4, chaque niveau EDSS est défini selon le périmètre de marche et la nécessité d'une aide à la marche. (Figure 11)

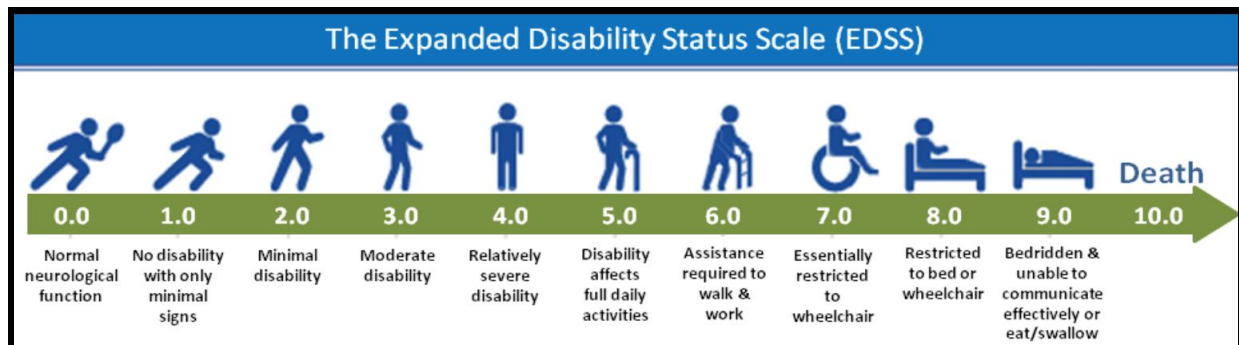


Figure 11 : Schéma de l'EDSS. D'après Kurtzke et al., 1983⁶¹

Si la grande qualité des données cliniques détaillées et de l'analyse statistique font de l'EDSS un Gold Standard en pratique clinique et dans les essais thérapeutiques, le recrutement de la cohorte de Kurtzke composée exclusivement d'hommes caucasiens pour une pathologie à prédominance féminine (Ratio 2-3:1) est possiblement à l'origine d'un biais de sélection et d'une surestimation de certains paramètres fonctionnels. En effet, J.F Kurtzke décrit dans sa population de patient une prédominance d'atteintes pyramidale et cérébelleuse. Toutefois, le sexe détermine la symptomatologie clinique initiale et l'évolution clinique au décours. Les hommes ont plus de risque de développer une forme progressive de la maladie, une activité inflammatoire moins importante, un déficit moteur plus important, une durée d'évolution jusqu'à un EDSS 6 plus courte que les femmes atteintes de SEP⁶².

B. Le score MSFC

Le score Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) est un score composite basé sur l'analyse d'un ensemble de données issues d'études observationnelles et d'essais cliniques. Il permet de mesurer quantitativement trois fonctions capitales : les membres inférieurs/marche, les

membres supérieurs/main et la fonction cognitive. Les scores obtenus pour chaque fonction sont convertis en score standardisé (z-score). La moyenne de ces z-scores forme le score MSFC. Les trois dimensions cliniques étudiées lors de ce test sont relativement indépendantes. Le score MSFC est un score valide et sensible pour une évolution clinique sur 1 à 2 ans d'intervalle. Ce score a pour principaux avantages d'analyser plusieurs fonctions cliniques dont l'évolution peut être asynchrone, d'être objectif et reproductible. Toutefois, le MSFC est peu intuitif. En effet, si une progression d'un point du score EDSS est parlant pour un neurologue même non spécialiste, l'expression clinique d'une variation d'une unité du MSFC reste difficile à conceptualiser en clinique. Un autre aspect négatif du MSFC est le biais secondaire inhérent à l'expertise de l'examineur notamment pour l'utilisation de ce score dans les études longitudinales.

VIII. L'intérêt de l'utilisation d'un bracelet connecté, le MYO, dans la Sclérose en Plaques

A. Le bracelet connecté MYO : un capteur de mouvement inertiel et un EMG de surface réuni dans un produit de consommation de masse.

Le *MYO armband* ou *bracelet MYO* est un brassard de contrôle à distance développé par une société canadienne, Thalmic Labs, initialement commercialisé comme nouvelle manette pour jeux vidéos et pour le contrôle de dispositifs électroniques à distance par le mouvement du bras. Doté de huit électrodes, le MYO est ainsi capable d'interpréter le signal électrique engendré par l'activité neuromusculaire lors du mouvement de l'utilisateur. Cette dimension électromyographique a abouti à étendre l'utilisation de cet objet connecté à des applications médicales. Par exemple, une équipe de chercheurs de l'Université de John Hopkins (Baltimore, Etats-Unis) a utilisé le MYO pour fabriquer des prothèses de membres pour des patients amputés.



Figure 12. Le bracelet MYO et la numérotation des électrodes.

B. Les différents capteurs du bracelet connecté MYO

Le bracelet connecté MYO est doté d'un électromyogramme (EMG) de surface à huit électrodes et d'une unité de mesure d'inertie (UMI) composée d'un gyroscope, d'un accéléromètre et d'un magnétomètre. Les données acquises par le MYO sont envoyées sur un logiciel via Bluetooth.

1. L'étude de la synergie musculaire grâce à l'électromyogramme de surface

L'EMG pratiqué habituellement dans les laboratoires de neurophysiologie et les cabinets de ville, est généralement utilisé pour le diagnostic et le suivi des pathologies du système nerveux périphérique (SNP) et neuromusculaire par l'étude de la vitesse de conduction nerveuse sensitive et motrice. Grâce à des électrodes aiguilles, il permet d'explorer des zones très réduites de quelques μm^2 et de détecter l'activité de plusieurs fibres musculaires. Si ce degré de précision est capital et en fait la pierre angulaire de l'étude du SNP, cela n'est généralement pas nécessaire pour une pathologie du système nerveux central telle que la SEP. En effet, l'analyse des vitesses de conduction sensitive et motrice est le plus souvent sans particularité chez les patients SEP. En revanche, de récents travaux sur l'étude de synergie musculaire, c'est à dire la façon dont plusieurs groupes musculaires se contractent et s'activent de manière concomitante pour réaliser une tâche, est prometteuse⁶³. L'utilisation d'un électromyogramme de surface (SEMG) tel que comporte le bracelet MYO peut donc s'avérer intéressante dans cette pathologie. Outre son caractère non invasif, le SEMG a pour avantage d'explorer un territoire musculaire plus étendu qu'un EMG "habituel" et ainsi d'apporter une meilleure représentativité du profil de contraction musculaire, même si l'on perd en sélectivité. Le concept de SEMG a été présenté pour la première fois dans les années 1940 et sa première application a été développée en 1960 pour une prothèse myoélectrique de bras.^{64,65} Actuellement le SEMG est surtout utilisé en Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) et en médecine du sport pour mesurer l'activité musculaire et la fatigue. Le signal SEMG est composé d'une superposition de potentiels d'action d'une unité motrice des fibres musculaires se trouvant sous l'électrode qui se propagent de la jonction

neuro-musculaire au tendon. (Figure 13). Ainsi, l'un des grands avantages du MYO est son ergonomie et sa grande capacité de détection du signal d'activité musculaire avec seulement huit électrodes. En effet, selon les recommandations du groupe experts européens de sEMG, le Surface Electromyography for a Non Invasive Assessment of Muscles (SENIAM), un SEMG standard nécessite l'utilisation de deux électrodes par chef musculaire et ne permet de tester qu'un muscle à la fois. Chaque électrode est relié physiquement à un ordinateur. Le MYO permet quant à lui de recueillir le signal de tous les muscles d'un membre entier, le tout de manière simultanée et en trois dimensions. Ce signal est ensuite envoyé via Bluetooth sous forme de données numériques sur une interface informatique à distance permettant une grande liberté de mouvements du sujet.

Dans notre étude, nous avons utilisé la fonction SEMG du bracelet MYO pour étudier la synergie musculaire de patients atteints de SEP lors de deux tests, le test de Romberg et le test de marche de 25-pieds (7 mètres 62). Nous émettons l'hypothèse qu'il existe une signature de contraction musculaire précoce et infraclinique perceptible par le MYO du fait de la modification de la synergie de contraction musculaire.

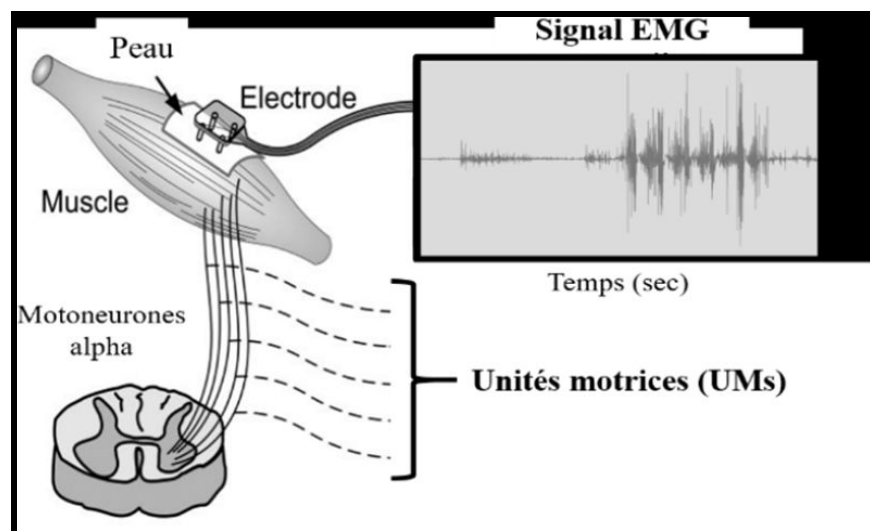


Figure 13. Principe de fonctionnement d'un SEMG d'après *Traverse et al., 2018*

2. L'unité de mesure d'inertie

L'Unité de Mesure d'inertie (UMI) du MYO comprend un gyroscope, un accéléromètre et un magnétomètre qui permettent d'estimer la localisation du bracelet dans l'espace selon trois axes (x,y,z). Nous ne décrivons que les deux premiers capteurs qui ont été utilisés dans cette étude.

a) Le gyroscope

Un gyroscope est un capteur qui exploite le principe de conservation du moment angulaire. Le moment angulaire est une grandeur proportionnelle à la vitesse angulaire d'un objet, qui dépend de la distribution de la masse de l'objet autour d'un axe de rotation (plus la masse est excentrée, plus le moment angulaire est élevé). En d'autres termes, le moment angulaire correspond au mouvement de rotation d'un objet autour de son axe, tel que le mouvement de rotation d'une toupie sur son axe. Ainsi, le gyroscope permet de détecter l'accélération de cette rotation autour d'un axe (x,y,z). Dans le MYO, il mesure les changements d'orientation (mouvement angulaire) et la vitesse de rotation du bracelet. Les valeurs de rotation sont exprimées en radians par seconde (rad.s^{-1}) autour de l'axe étudié. Ainsi, le bracelet MYO permet d'analyser trois axes de rotation (x, y, z) en fonction du temps toutes les 200 millisecondes. On obtient ainsi un nombre très importants de données, nous exposant de ce fait au problème des Big Data.

Au cours de cette étude, nous avons choisi d'utiliser le gyroscope pour mesurer les changements de vitesse de rotation en valeur absolue du bracelet MYO pour chaque axe de chaque patient lors du test de Romberg et de comparer les données en fonction du degré de sévérité des patients.

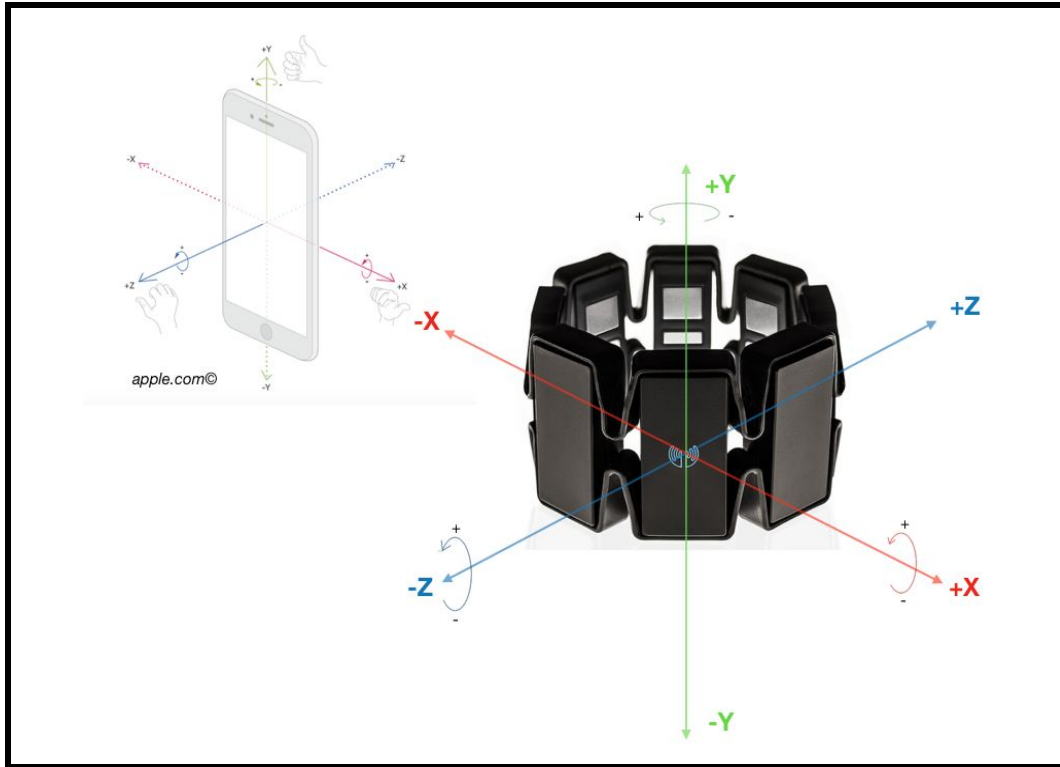


Figure 14. Schéma du principe du gyroscope dans le MYO en analogie avec un smartphone.

b) L'accéléromètre

L'accéléromètre est un capteur permettant de connaître la direction du déplacement d'un objet et de mesurer l'accélération linéaire selon trois axes (x,y,z), de détecter les changements de vitesse et de position d'un objet en dehors d'un mouvement de rotation. L'axe x (antéro-postérieur) correspond au mouvement vers l'avant, l'axe y (axe longitudinal) au mouvement vertical et l'axe z (axe transversal) au mouvement latéral (Figure 15). Dans un smartphone par exemple, l'accéléromètre permet de déterminer l'orientation de l'écran et de contrôler le basculement portrait-paysage. Il permet également de calculer le nombre de pas en fonction des changements d'accélération correspondants aux différentes phases de la marche. (Figure 15) L'accélération

linéaire est définie en mètre par seconde au carré (m/s^2) ou en “g” qui correspond à $9,81\text{m/s}^2$ d’accélération (comme celle causée par la gravitation terrestre).

Dans notre étude, nous avons utilisé l’accéléromètre dans des tests permettant d’étudier des mouvements de translation (déplacement d’un objet d’un point à un autre) : le test de marche et le test talon genou. L’accélération est exprimée en m/s^2 .

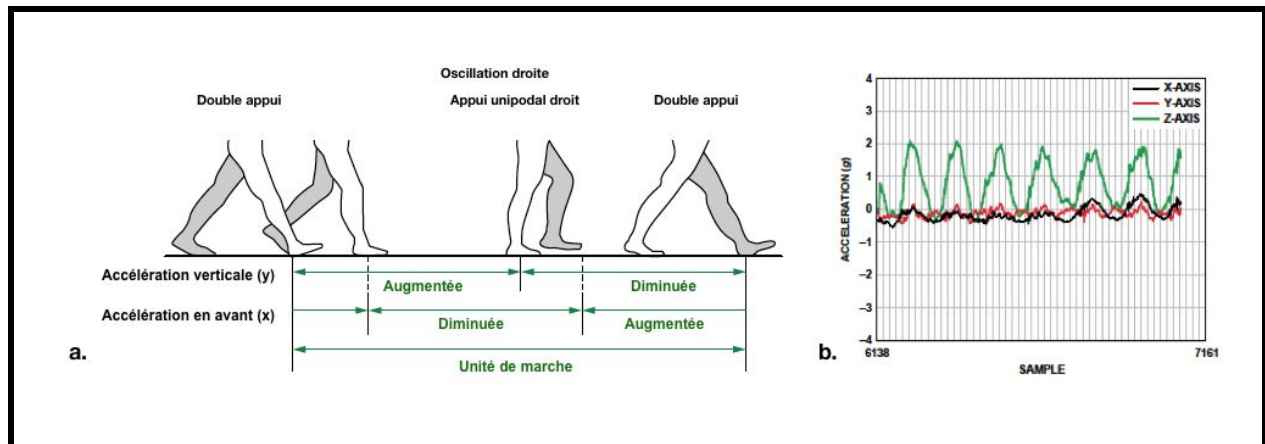


Figure 15. A. Le cycle de la marche. B. Motif d’accélération linéaire selon les axes x,y,z lors d’une course à l’état physiologique.

C. Le traitement des données du bracelet MYO nécessite des méthodes d’analyse de Big Data

Le traitement des données issues des SEMG et des capteurs IMU est un véritable challenge. Afin de pouvoir utiliser les données d’objets connectés tels que le bracelet MYO pour des applications médicales, il faut prendre en compte toute la complexité et la variabilité du signal, ce qui nécessite un traitement d’une quantité massive de données. Dans notre étude, par exemple, le nombre de données numériques collectées d’une électrode lors d’un seul test de marche pour un patient est d’environ 2800-3000. Ce nombre multiplié par le nombre total d’électrodes, de patients, de tests répétés plusieurs fois (nous avons répété chaque test au moins 2 à 4 fois)

devient exponentiel. Ainsi, les équipes travaillant dans le domaine des biotechnologies et nous-même avons profité de la révolution des “*Big data*” (ou mégadonnées) et du *Machine learning* pour traduire ces vastes données complexes en information utile et utilisable. En effet, rappelons que les Big Data correspondent à un ensemble très volumineux de données qu’aucun outil classique de gestion de base de données informatique ne peut analyser. Les algorithmes développés pour l’analyse des Big data sont une solution pour accéder à des bases de données géantes en temps réel. En médecine, l’avènement des nouvelles technologies d’imagerie, de marqueurs biologiques ont été à l’origine d’une production de base de données grandissantes qui ont nécessité une adaptation des méthodes d’analyses. Toutefois, plus qu’un nouveau mode de gestion de l’information et une diminution du coût de collecte des données, la révolution des Big Data permettrait au médecin de mettre en perspective et de comparer des observations qualitatives à des milliers de mesures quantitatives^{66,67}.

IX. L'objectif de mon travail de thèse

L'objectif de ma thèse est donc de démontrer que l'analyse de simples paramètres biomécaniques et cinétiques du bracelet biosenseur MYO permet de suivre et quantifier les déficits neurologiques, notamment moteur et d'équilibre, chez des patients atteints de SEP.

Pour cela, nous avons analysé chez 20 patients en fonction du degré de sévérité de la maladie, les données :

- 1. du gyroscope lors d'un test de Romberg**
- 2. de l'accéléromètre lors d'un test de marche et d'une épreuve talon-genou**
- 3. de l'amplitude du signal EMG au test de marche et du test de Romberg : comparer le signal des muscles extenseurs et fléchisseurs afin de comparer les paramètres de synergie musculaire entre les différents groupes**

Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que le bracelet MYO permet de détecter une modification du profil de contraction musculaire et des anomalies de mouvements en fonction du degré de sévérité, propres aux patients atteints de SEP. L'hypothèse d'un profil de contraction musculaire détectable par le MYO dans la SEP a été démontrée par les travaux complémentaires de Master 2 d'Aya Houssein et Laura Souquières (Ecole Centrale de Nantes).

MATERIELS ET METHODES

I. Méthodologie de l'étude et patients

A. Méthodologie de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, non randomisée, ouverte, contrôlée évaluant l'intérêt du bracelet connecté MYO pour suivre et quantifier les déficits neurologiques chez des patients atteints de SEP. La validité et la fiabilité du bracelet MYO dans la SEP ont été démontrées par les travaux de Master 2 intitulés "Analyse d'aide au diagnostic de la sclérose en plaques par traitement de signaux d'un EMG de surface" menés et soutenus en 2018 par Laura Souquières (Ecole Centrale de Nantes).

B. Patients

Mon travail de thèse est une étude préliminaire où nous avons inclus 20 patients sur les 62 patients atteints de sclérose en plaques et suivis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes de janvier 2018 à décembre 2018 participant à l'étude PROJET MYO de plus grande ampleur. L'étude a été proposée à tous les patients âgés de 18 à 64 ans atteints de Sclérose en Plaques rémittente récurrente, secondairement progressive ou primaire progressive, confirmée selon les critères McDonald 2010, sans poussée inflammatoire depuis au moins cinq semaines, pouvant être capable ou penser être capable d'accomplir les tests évalués lors de l'étude et être ambulatoire avec ou sans assistance. Tous les patients de l'étude sont inscrits sur le registre EDMUS du CHU de Nantes. Les critères de non inclusion étaient les patients mineurs, les femmes enceintes, les adultes sous protection juridique et les sujets de plus de 64 ans (du fait d'un risque d'effet d'âge dans l'évaluation des mouvements volontaires chez ces derniers).

C. Comité d'éthique

Nous avons reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) EST-IV le 2 janvier 2018 (référence 17/53) pour la réalisation de notre étude de recherche clinique de catégorie 2.

II. Protocole

Les patients ont été évalués cliniquement lors d'une consultation de suivi habituelle par un interne de Neurologie du CHU de Nantes, Philippe Nicolas, qui a réalisé les examens suivants :

- **Un score EDSS**
- **Un test de marche de 25 pieds (*Timed 25- Foot Walk test ou T25FW*)** : Marche chronométrée sur 25 pieds soit environ 8 mètres à vitesse rapide mais confortable pour le patient. Ce test est largement utilisé dans les essais cliniques de SEP à l'échelle internationale.
- **Un test de tapotement des doigts (*Finger Tapping test*)** : L'index et le pouce du patient sont en extension et les autres doigts de la main étudiée sont ouverts. Le patient réalise un tapotement de l'index contre le pouce le plus rapidement possible pendant dix secondes, puis l'exercice est réalisé avec l'autre main. Cet examen est un test clinique sensible pour détecter les atteintes du membre supérieur des affections démyélinisantes du SNC⁶⁸.
- **Une manoeuvre doigt-nez** : Le patient a le bras tendu. Au signal de l'examineur, l'index du patient vient toucher le nez. Cette manoeuvre est répétée cinq fois avec le même bras, puis cinq fois avec l'autre. Ce test est réalisé les yeux ouverts, puis les yeux fermés. Ce test, bien connu en neurologie, permet d'étudier les troubles de la coordination dans l'espace et donc l'hypermétrie cérébelleuse (le malade dépasse la cible les yeux ouverts et les yeux fermés) et la dysmétrie proprioceptive (le malade manque sa cible les yeux fermés et corrige la trajectoire les yeux ouverts).
- **Un test de tapotement des orteils (*Foot Tapping test*)** : Le patient est assis sur une chaise, le pied relevé. Au signal, le patient frappe le pied au sol pour revenir en position

initiale. Ce mouvement est réalisé vingt fois et chronométré par l'examineur. Cet examen permet d'évaluer simplement les atteintes motrices des membres inférieurs.

- **Un test de Romberg :** Le patient est debout, pieds joints, les bras levés devant lui à 90°, les index pointés. Le patient doit maintenir cette position pendant dix secondes les yeux ouverts, puis les yeux fermés. La survenue d'une instabilité voire chute peut révéler une atteinte cérébelleuse lorsqu'elle survient les yeux ouverts ou fermés, une atteinte proprioceptive lorsqu'une franche instabilité voire chute survient les yeux fermés et un syndrome vestibulaire en cas de chute latéralisée.
- **Une manoeuvre talon-genou :** Le patient est allongé en décubitus dorsal. Au signal, Le talon du pied du patient vient toucher le genou opposé puis retourne en position initiale. Ce mouvement est réalisé cinq fois par chaque membre inférieur, les yeux ouverts puis les yeux fermés. A l'image de la manoeuvre doigt-nez, ce test permet d'évaluer l'hypermétrie cérébelleuse et la dysmétrie proprioceptive.
- **Le test Nine Hole Peg Test (9-HPT) :** Le patient est installé à une table où se trouve un récipient contenant neuf bâtonnets et un bloc comprenant neuf trous. Au signal, le patient doit placer chaque bâtonnet dans un trou le plus rapidement possible, puis remettre les bâtonnets dans le récipient. Ce test permet de mettre en évidence la dextérité et l'atteinte fonctionnelle des membres supérieurs chez les patients atteints de SEP présentant un déficit .⁶⁹

De plus, les patients ont remplis les questionnaires WHODAS 2.0, MSWS12 et un questionnaire d'auto-évaluation (pEDSS). Le pEDSS que nous avons utilisé est un questionnaire que j'ai réalisé et rédigé en m'inspirant du pEDSS de Goodin et al⁷⁰. Il se trouve en annexe de cette thèse.

Dans ma thèse, j'ai étudié les données des patients du score EDSS, du test de marche, du test de Romberg et de l'épreuve talon-genou.

III. Acquisition et traitement des données

A. Acquisition des données

Les signaux EMG et IMU détectés par le MYO ont d'abords dû être enregistrés sur une interface informatique afin de pouvoir être traités. Konstantin Akhmadeev, ingénieur de recherche à l'Unité UMR 6004 du Laboratoire des Sciences du Numérique du CHU de Nantes a développé un programme permettant de visualiser et d'enregistrer les signaux recueillis par le MYO sur une interface. Il a été ainsi possible d'enregistrer les données sur une plage temporelle réglable sous format texte dans un fichier protégé et spécifique au projet. Les fichiers textes contenant les données sont chacun constitués d'une première colonne où le temps auquel les données issues des capteurs (IMU ou EMG) sont reçues via la liaison Bluetooth, puis de plusieurs colonnes contenant les mesures issues des capteurs (trois pour chaque capteur de l'IMU correspondant aux trois axes, respectivement x, y et z et huit pour les capteurs EMG classés par ordre numérique).

Comme nous avons utilisé les données EMG pour étudier le profil de contraction musculaire des patients aux membres inférieurs, nous avons réparti les données des électrodes en fonction des muscles en regard de chaque électrode et de la loge anatomique à laquelle ils correspondent. En effet, la jambe est constituée de trois loges; une loge ventrale constituée des muscles tibial antérieur, long extenseur des orteils, long extenseur de l'hallux et du muscle troisième fibulaire dont l'action principale est l'extension des orteils et de l'hallux, la flexion dorsale et l'inversion du pied; une loge latérale constituée des muscles long et court fibulaires dont l'action est la flexion plantaire et l'éversion du pied; enfin, une loge dorsale constituée des muscles tibial postérieur, long fléchisseurs des orteils et de l'hallux, des muscles triceps sural et plantaire dont l'action est capitale pour la station debout et la marche, la flexion plantaire du pied, la flexion du genou ainsi que la flexion des orteils et de l'hallux. Ainsi, les électrodes 1,2,7,8 correspondent à la loge postérieure, les électrodes 3,4 et 5 à la loge antérieure et l'électrode 6 à la loge latérale.

La numérotation des électrodes et la position du MYO sur la jambe de chaque patient est illustrée par la figure 12.

B. Traitement des données par un logiciel d'analyse de Big data

Nous avons constitué une banque de données unique et conséquente des données issues de l'analyse des paramètres des patients analysées avec le bracelet MYO. Afin de pouvoir réaliser une analyse comparative des données entre les patients, Christophe Desterke, ingénieur de recherche en bioinformatique de l'Institut André Lwoff à Villejuif a créé un logiciel informatique à partir du logiciel R, capable de traiter les "Big data" ou "mégadonnées" numériques générées par le MYO pour chaque patient. Ce logiciel a permis de traiter et de transformer les données numériques enregistrées en graphique pouvant ainsi être plus facilement interprétés.

Au cours de cette étude, j'ai analysé et comparé les graphiques de chaque patient grâce aux données de ce logiciel. (Figure 16) <https://github.com/cdesterke/biosensor>

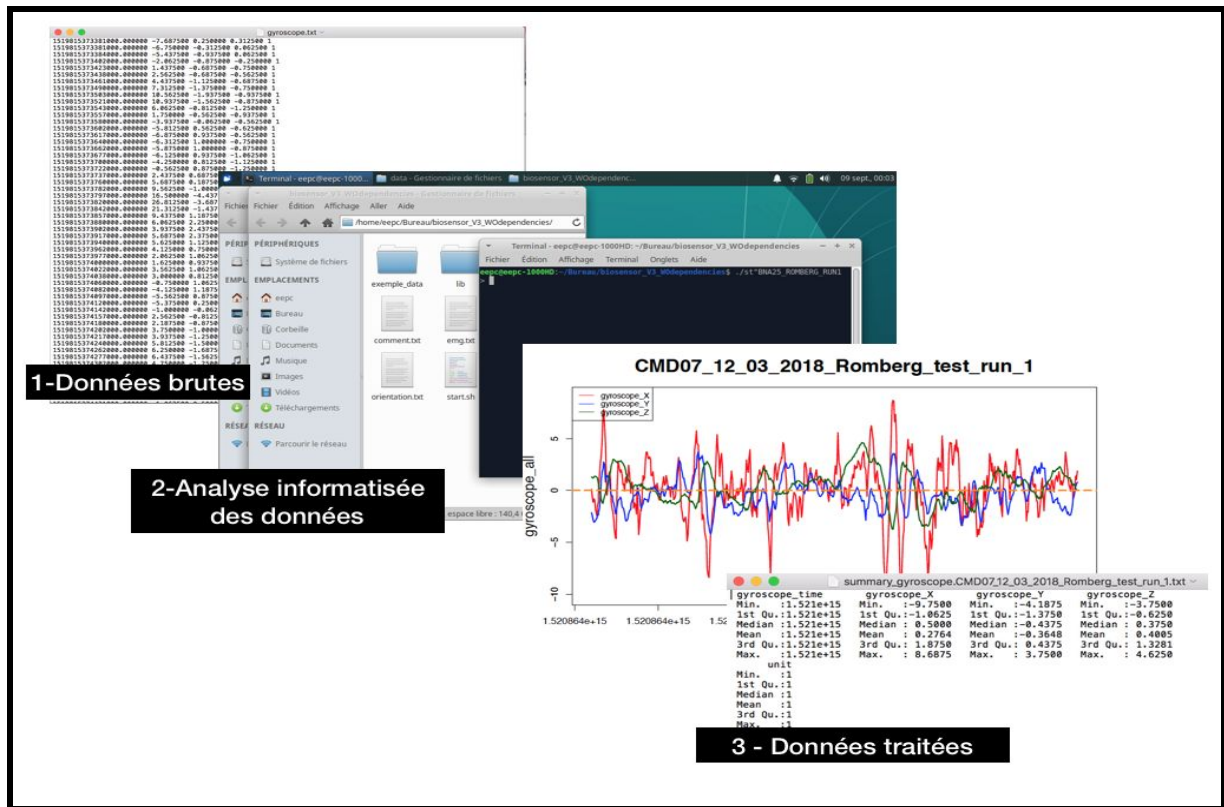


Figure 16 : Diagramme de la procédure d'analyse des données brutes.

IV. Analyses statistiques

Pour l'analyse statistique, nous avons utilisé la méthode de coefficient de corrélation de pearson (r). Nous avons considéré que le seuil de corrélation acceptable était de $r > 0.2$. Ensuite, nous avons vérifié la significativité de nos résultats en calculant la valeur de p . Nous avons considéré qu'un résultat est significatif pour $p < 0,05$.

RESULTATS

1. Les caractéristiques démographiques de la population de l'étude

20 patients atteints de SEP récurrente-rémittente et 5 témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe ont été inclus dans mon travail de thèse. La cohorte de patients est composée de 14 femmes (70%) et 6 hommes (30%). L'âge médian est de 41,5 ans. La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 13 ans. Le score EDSS moyen est de 2,1 ans. Ainsi, l'âge médian des patients est élevé en comparaison au cohorte de SEP habituelle. De plus, les patients ont une forme de la maladie peu sévère avec un score EDSS moyen <3 et une durée d'évolution moyenne >10 ans. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2.

Sexe	Age (années)	Durée évolution (années)	EDSS	FS pyramidal	FS cérébelleux	FS sensitif
F	40	5	2	1	2	1
F	40	17	1	0	1	0
M	29	18	1	0	1	0
F	63	16	5	3	3	3
F	57	12	1	0	1	0
F	37	8	1	0	1	1
F	32	6	0	0	0	0
F	51	17	3	2	2	2
M	58	13	5	3	2	3
M	53	14	4	1	3	1
F	36	2	0	0	0	0
F	35	14	3	2	2	0
F	42	21	0	0	0	0
F	25	5	0	0	0	0
F	44	14	4	2	3	3
M	60	29	6	4	2	2
F	41	5	0	0	0	0
M	46	3	0	0	0	0
F	32	14	2	2	1	1
M	60	43	4	2	3	3

Tableau 2. Description des caractéristiques démographiques et cliniques des patients.
(n=20)

2. Les données du gyroscope et de l'EMG du bracelet connecté MYO sont corrélées au score EDSS et donc à la sévérité de la maladie chez les patients atteints de SEP lors du test de Romberg.

a. Le gyroscope

Dans notre cohorte de patients, les moyennes des vitesses de rotation (rad.s^{-1}) détectées par le gyroscope du bracelet MYO sont corrélées à l'augmentation du score EDSS quelque soit l'axe. En effet, le coefficient de corrélation de Pearson (r) est positif pour les patients quelque soit l'axe : $r(x) = 0.5581590707$, $r(y) = 0.3284910322$, $r(z) = 0.4433282773$. Ces corrélations sont significatives avec un coefficient de significativité pour les axes x, y et z, respectivement $p=0.00029$, $p=0.000298$, $p=0.0003$. Par ailleurs, les valeurs des moyennes des vitesses de rotation des sujets avec un EDSS <3 sont comparables à celles des sujets témoins (Figure 17).

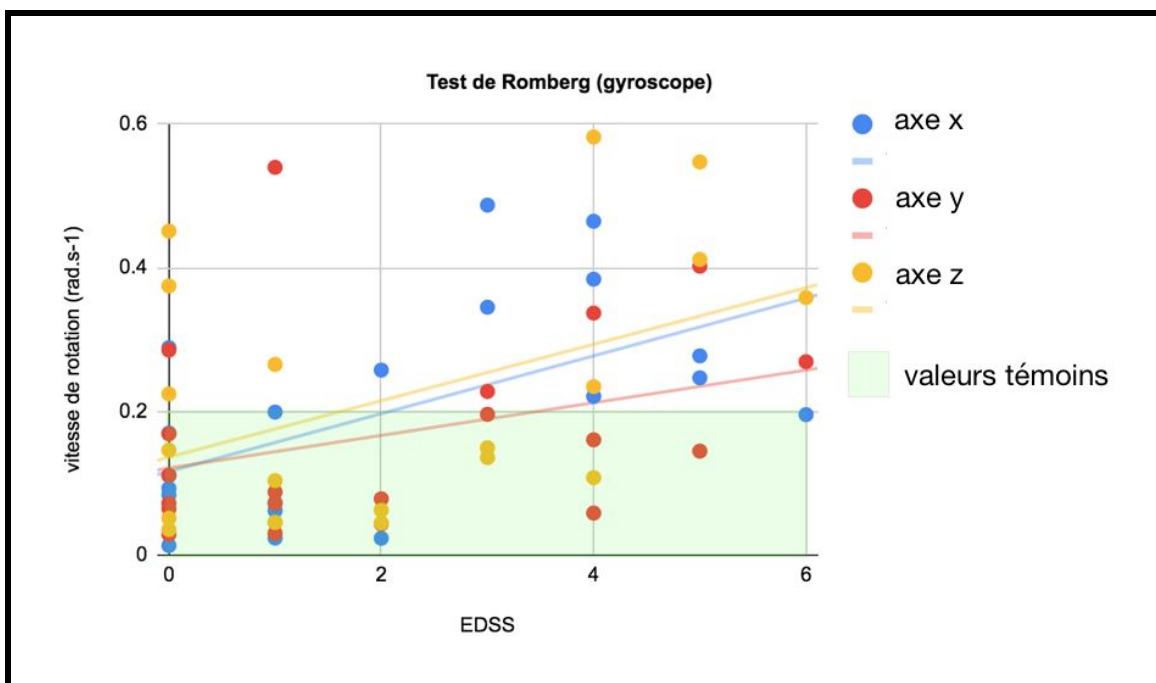


Figure 17. Moyennes des vitesses de rotation détectées par le gyroscope lors du test de Romberg en fonction du score EDSS

Par ailleurs, l'analyse qualitative du signal détecté par le gyroscope révèle des tracés modifiés chez les patients SEP même pour un score EDSS à 0. Chez les témoins, les tracés du signal ont une oscillation proche de zéro. Chez les sujets EDSS 0, l'amplitude du tracé notamment selon l'axe x est plus importante et les oscillations ont une plus grande amplitude même si la fréquence des oscillations reste conservées. (Figure 18) A partir d'un EDSS 3, on constate de grandes oscillations amples et irrégulières quelque soit l'axe avec une fréquence ralentie. Enfin, pour un EDSS 6, on constate de grandes embardées sur l'axe des x et un tracé irrégulier selon les 3 axes.

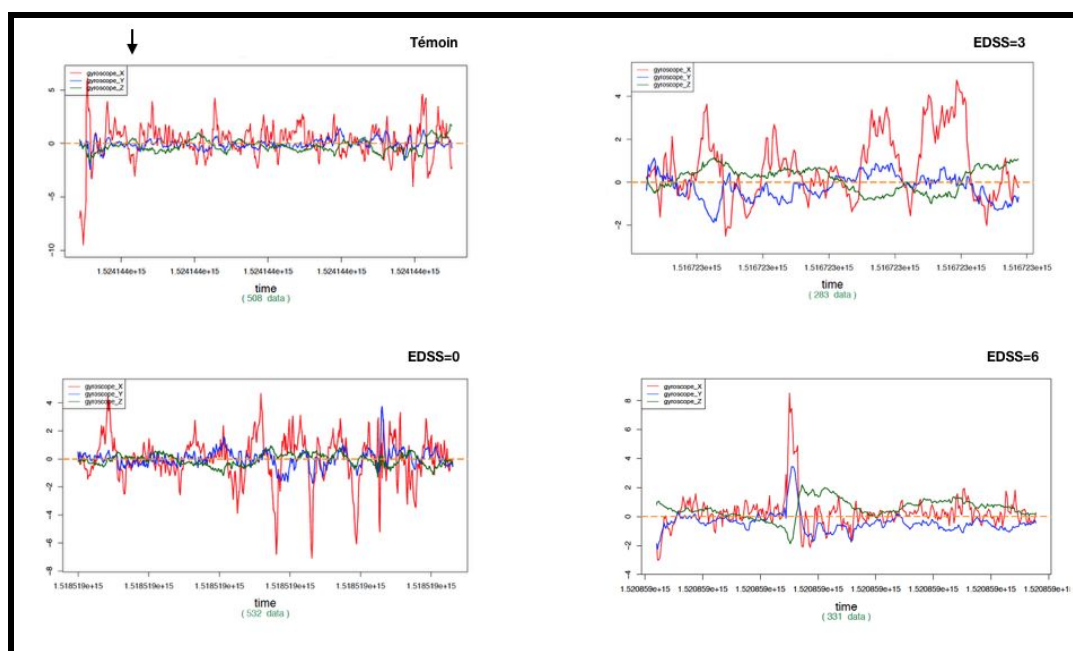


Figure 18 : Aspect qualitatif du signal détecté par le gyroscope chez un sujet témoin et trois patients SEP avec un score EDSS à 0, 3, 6. NB. les échelles en ordonnées sont différentes.

Ainsi, nos résultats indiquent que les moyennes des vitesses de rotation détectées par le gyroscope augmentent avec la sévérité de la maladie. A l'inverse, les patients avec un score EDSS peu élevé (<3) et donc présentant des troubles moteurs et de l'équilibre moins importants ont une vitesse de rotation proche de zéro et donc proche de l'état d'équilibre. Par ailleurs, l'aspect du signal reçu est différent chez les sujets SEP et les sujets témoins.

b. L'EMG

Le coefficient de corrélation des moyennes d'amplitude de signal EMG est pour la loge antérieure $r(\text{ant}) = 0.3151305063$ avec $p\text{-value}=7,37.10^{-6}$, pour la loge latérale $r(\text{lat})=-0.1157565954$ avec $p\text{-value}=9.98.10^{-7}$ et enfin pour la loge postérieure $r(\text{post})=0.04615648491$ pour $p=9.65.10^{-7}$. Il existe une corrélation positive modeste mais significative entre le score EDSS et l'amplitude du signal des muscles de la loge antérieure. Enfin, il n'existe pas de nette corrélation entre l'amplitude du signal EMG des muscles de la loge latérale et postérieure et le score EDSS. En comparant le signal détecté par l'EMG lors du test de Romberg chez les sujets témoins et les patients, nous constatons que chez les témoins, le signal d'amplitude est stable quelque soit la loge musculaire étudiée. A l'inverse, le signal varie beaucoup chez les patients SEP.

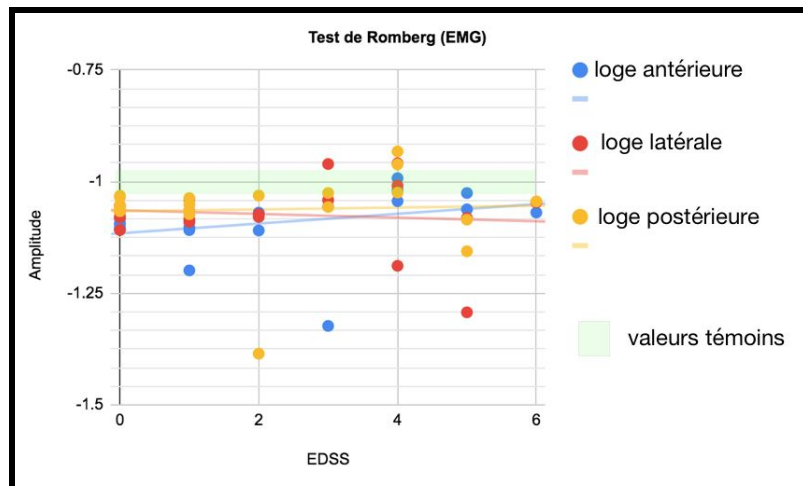


Figure 19. Moyennes d'amplitude du signal détecté par l'EMG lors du test de Romberg des loges musculaires antérieure (ant), latérale (lat) et postérieure (post) et l'EDSS.

Ainsi, nos résultats indiquent que les moyennes d'amplitude du signal EMG des muscles de la loge antérieure augmentent avec la sévérité de la maladie lors du test de Romberg. Il n'y a pas de corrélation avec le signal d'amplitude des muscles des loges latérale et postérieure dans notre étude.

3. Les données de l'accéléromètre et de l'EMG du bracelet connecté MYO sont corrélées au score EDSS et donc à la sévérité de la maladie chez les patients atteints de SEP lors du test de marche.

a. L'accéléromètre

Dans notre cohorte de patients, les coefficients de corrélation de Pearson des moyennes d'accélération linéaire sont $r(x) = -0.7313970351$ avec $p\text{-value}=0.0305$, $r(y) = -0.2725801394$ avec $p\text{-value}=0.0002$, $r(z) = 0.7919864238$ avec $p\text{-value} = 0.00001$ selon les axes x, y et z respectivement. Il existe donc une corrélation significative négative entre l'accélération linéaire selon l'axe des x et des y et positive selon l'axe des z. (Figure 20) Lorsqu'on compare l'aspect du signal recueilli, on note une perte de l'oscillation de la marche de plus en plus marquée parallèlement à l'augmentation du score EDSS. (Figure 21)

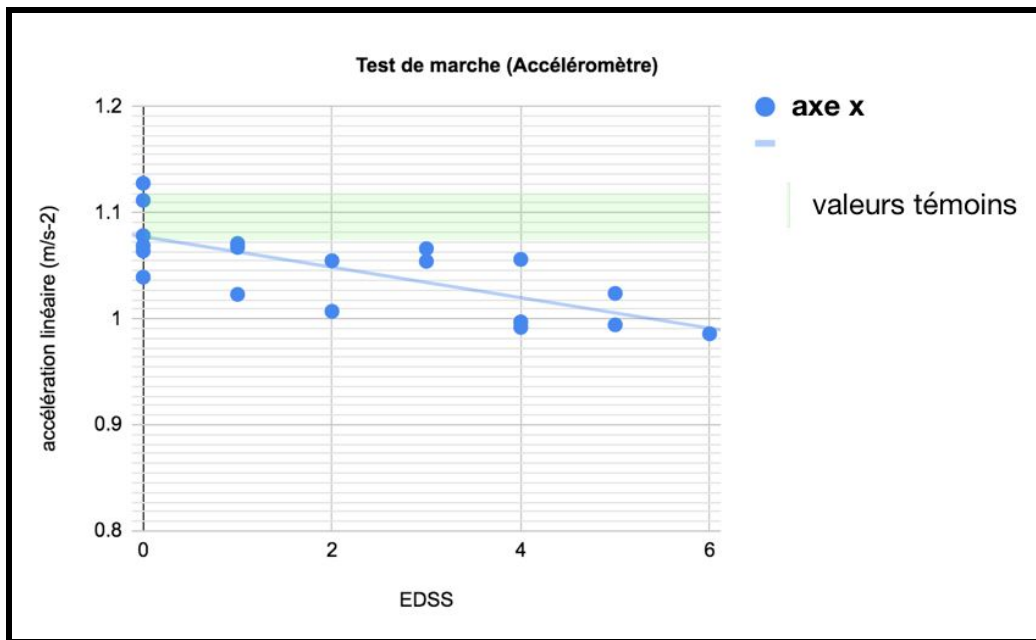


Figure 20. Moyennes d'accélération linéaire détectées par l'accéléromètre lors du test de marche selon les axes x, y et z en fonction du score EDSS. Pour plus de clarté, nous avons choisi de représenter uniquement l'axe x.

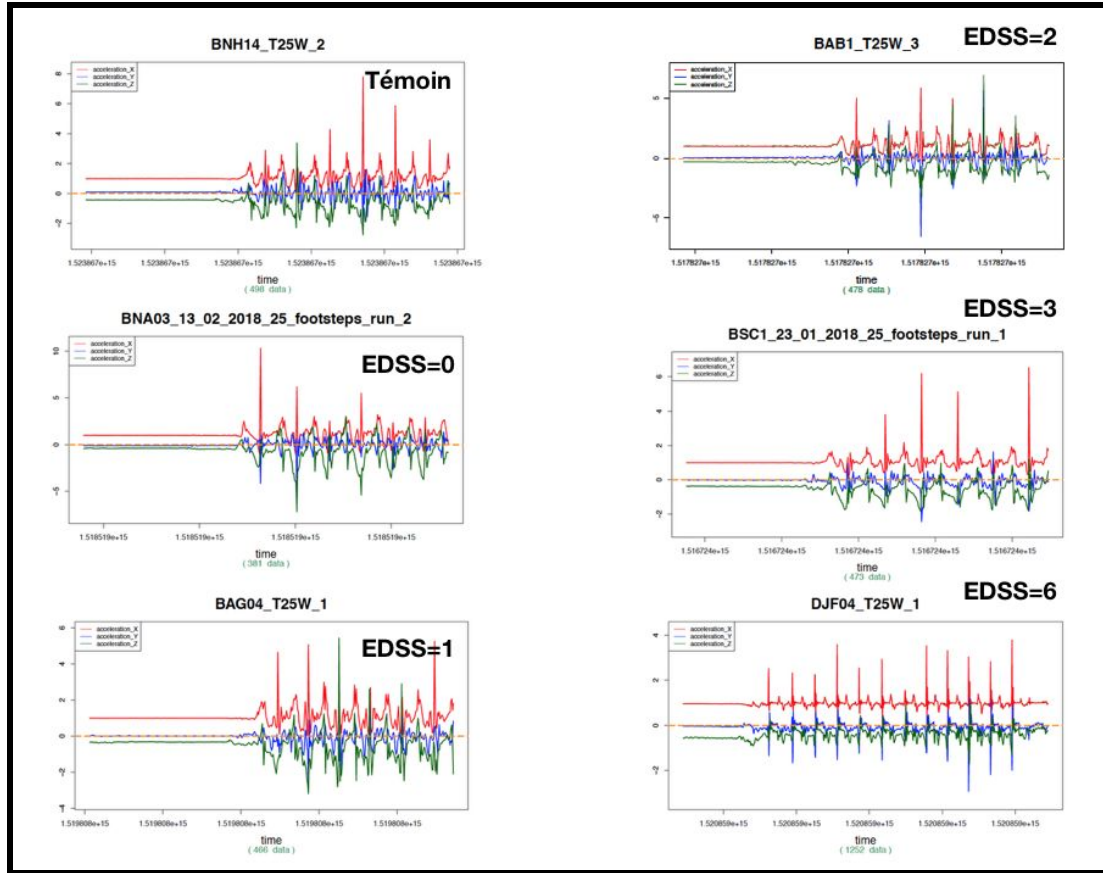


Figure 21. Aspect qualitatif du signal détecté par l'accéléromètre chez un sujet témoin et cinq patients SEP avec un score EDSS à 0, 1, 2, 3 et 6.

Ainsi, lors du test de marche de 25 pieds, nos résultats indiquent d'une part, que les moyennes d'accélération linéaire diminuent globalement et significativement avec la sévérité de la maladie pour les axes x et y, et augmentent avec l'axe z. D'autre part, l'aspect qualitatif du tracé est modifié et perd son oscillation physiologique parallèlement à l'augmentation du score EDSS notamment selon l'axe x.

b. L'EMG

Le coefficient de corrélation des moyennes d'amplitude du signal EMG sont pour les loges antérieure, latérale et postérieure, respectivement, $r(\text{ant}) = 0.2537774605$ avec $p\text{-value} = 7.00.10^{-7}$, $r(\text{lat}) = -0.0328964661$ avec $p\text{-value} = 9.01.10^{-6}$, $r(\text{post}) = -0.04541709342$ avec $p\text{-value} = 3.83.10^{-6}$.

Il existe une faible corrélation mais significative de l'amplitude du signal de contraction des muscles de la loge antérieure par rapport au score EDSS. Il n'y a pas de corrélation entre le signal EMG des loges postérieure et latérale et le score EDSS lors du test de marche. Toutefois, l'analyse qualitative du tracé EMG retrouve un tracé appauvri notamment au niveau de la loge postérieure plus marqué chez les sujets avec un EDSS élevé, qui peut déjà être constaté chez les sujets SEP avec un score EDSS peu élevé. A l'inverse, le tracé semble plus riche au niveau de la loge antérieure chez les patients avec un EDSS faible. La fréquence de décharge est difficilement interprétable du fait du bruit de fond.

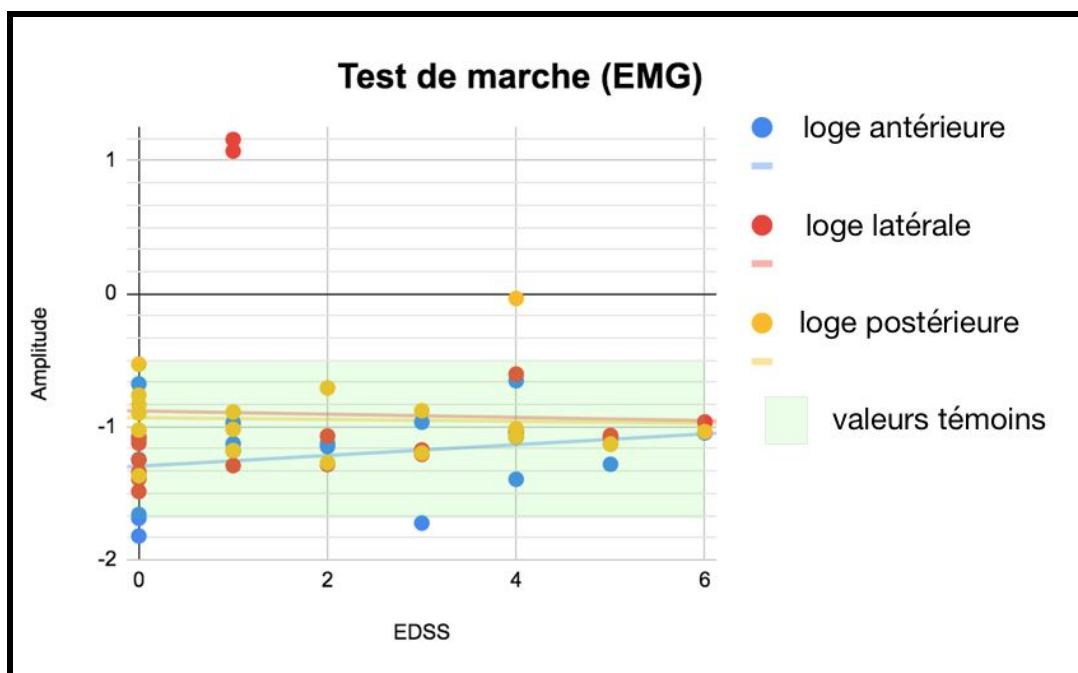


Figure 22. Moyennes d'amplitude du signal détecté par l'EMG selon les loges antérieure, latérale et postérieure en fonction du score EDSS lors du test de marche.

Ainsi, nos résultats indiquent que les moyennes d'amplitude de signal EMG de l'activité musculaire de la loge antérieure augmentent avec la sévérité de la maladie lors du test de marche.

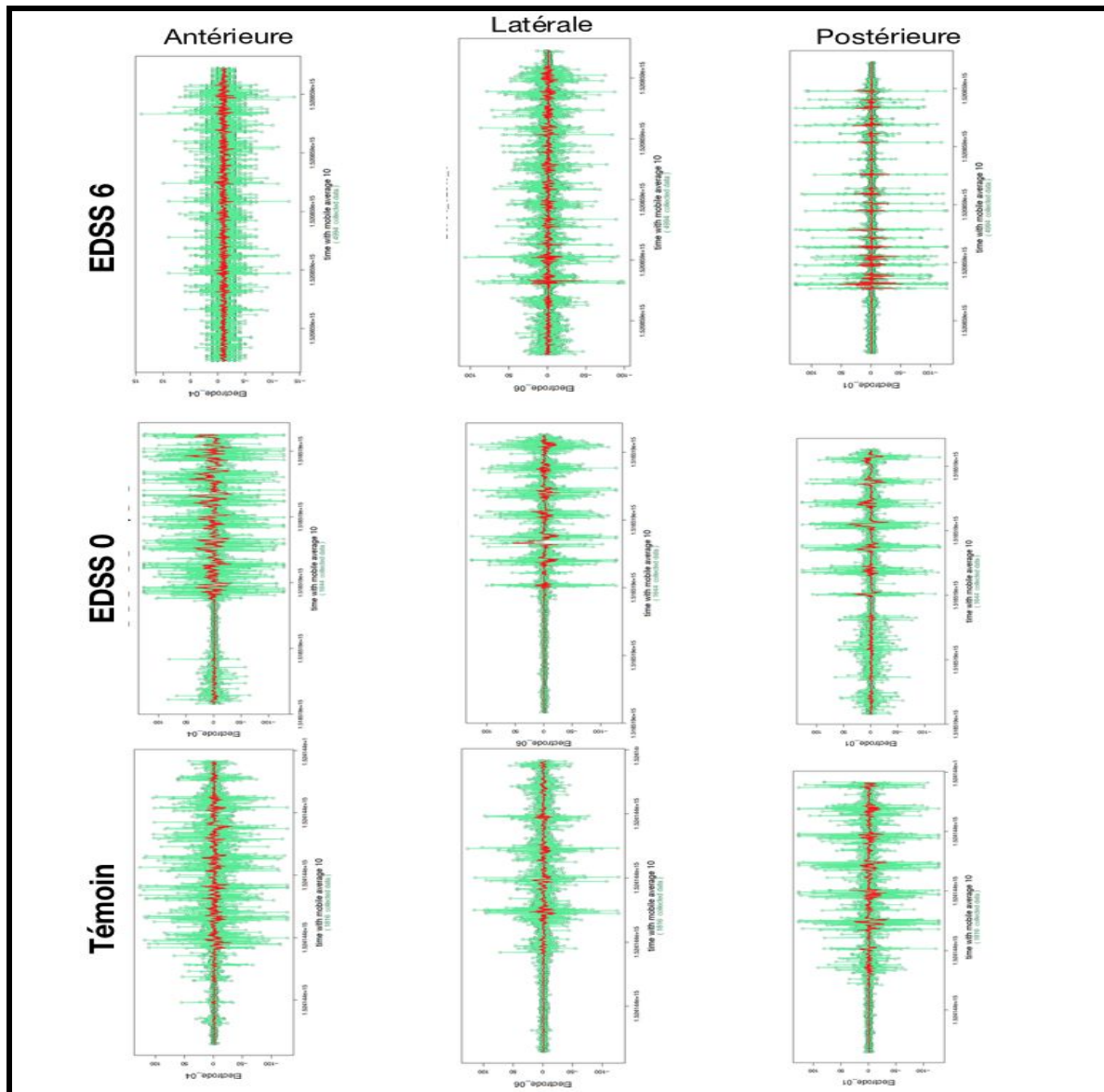


Figure 22. Aspect qualitatif du signal d'amplitude de l'EMG lors du test de marche de 25 pieds chez un sujet témoin et deux patients SEP avec un score EDSS à 0 et 6. Le tracé rouge représente la moyenne des amplitudes. Le tracé vert représente l'ensemble des amplitudes du signal recueilli.

4. Les données de l'accéléromètre du bracelet connecté MYO sont faiblement corrélées au score EDSS et donc à la sévérité de la maladie chez les patients atteints de SEP lors de l'épreuve talon-genou.

Lors de l'épreuve talon-genou, les coefficients de corrélation de Pearson des moyennes d'accélération linéaire sont $r(x) = 0.1435146549$ avec $p=0.00096$, $r(y) = 0.2505278746$ avec $p\text{-value}= 0.000084$, $r(z) = -0.1693396278$ avec $p\text{-value}=0.003$. Ainsi, il existe une faible corrélation positive selon l'axe y (Figure23). A noter que quelque soit le stade de sévérité, les résultats obtenus sont comparables avec ceux des sujets témoins pour les axes x et z.

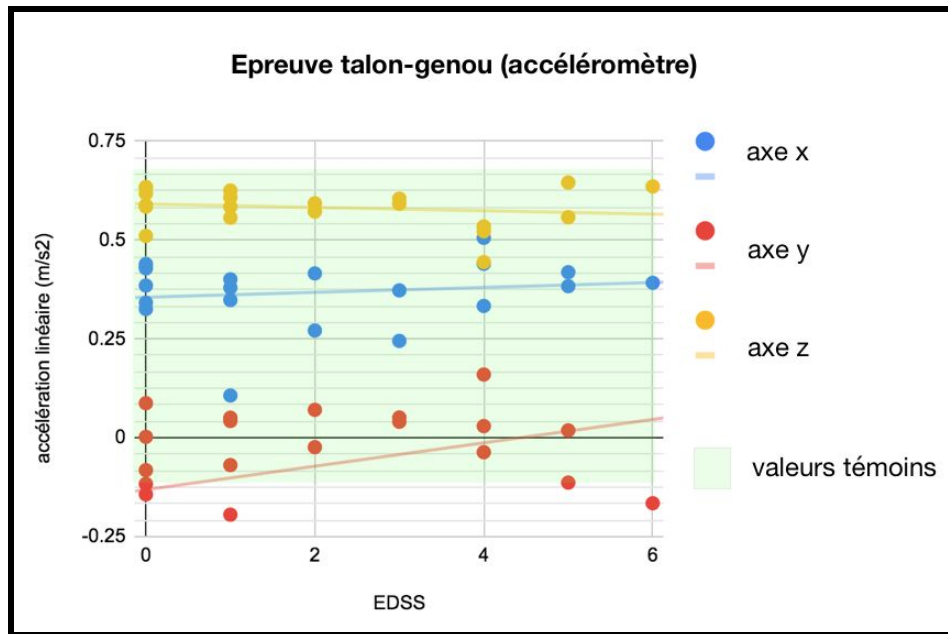


Figure 23. Moyennes d'accélération linéaire à l'épreuve talon genou détectées par le MYO en fonction du score EDSS

Ainsi, nos résultats indiquent que les moyennes d'accélération linéaire ne reflètent pas la sévérité de la maladie à la manoeuvre talon-genou, quelque soit l'axe. Cette épreuve n'a pas permis de discriminer le profil de contraction en fonction de la sévérité des patients.

5. L'analyse des données en fonction du degré d'atteinte clinique pyramidale, cérébelleuse et sensitive.

En réalisant une analyse en sous-groupe des patients SEP en fonction du type d'atteinte clinique; pyramidale, cérébelleuse et sensitive, nos résultats retrouvent un profil de signal détecté similaire aux analyses de la cohorte entière. (Tableau 3)

Test de Romberg - Gyroscope				
Axe		X	Y	Z
DSS pyramidal	r	0.515	0.314	0.421
	p-value	0.004	0.004	0.005
DSS cérébelleux	r	0.653	0.222	0.326
	p-value	0.000	0.000	0.000
DSS sensitif	r	0.614	0.294	0.490
	p-value	0.005	0.005	0.006
Test de Romberg - EMG				
Axe		X	Y	Z
DSS pyramidal	r	0.228	-0.036	-0.145
	p-value	3.10 ⁻⁷	4.10 ⁻⁷	5.10 ⁻⁷
DSS cérébelleux	r	0.330	0.035	0.223
	p-value	7.10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻¹⁰
DSS sensitif	r	0.615	-0.010	0.093
	p-value	2.10 ⁻⁷	3.10 ⁻⁷	3.10 ⁻⁷
Test de marche 25 mètres - Accéléromètre				
Axe		X	Y	Z
DSS pyramidal	r	-0.725	-0.319	0.707
	p-value	0.720	0.001	1. 10 ⁻⁴
DSS cérébelleux	r	-0.657	-0.133	0.662
	p-value	0.254	7. 10 ⁻⁴	7. 10 ⁻⁷
DSS sensitif	r	-0.701	-0.117	0.733
	p-value	0.983	0.001	10 ⁻⁴
Test de marche 25 mètres - EMG				
Axe		X	Y	Z
DSS pyramidal	r	0.217	-0.163	-0.245
	p-value	2.10 ⁻⁷	2.10 ⁻⁵	3.10 ⁻⁶
DSS cérébelleux	r	0.300	0.054	0.091
	p-value	8.10 ⁻⁹	2.10 ⁻⁷	9.10 ⁻⁷
DSS sensitif	r	0.417	-0.133	-0.174
	p-value	7.10 ⁻⁸	2.10 ⁻⁵	3.10 ⁻⁶

Tableau 3. Analyse en sous-groupe de corrélations des vitesses de rotation et d'accélération linéaire.

6. Il existe une corrélation entre l'EDSS clinique et le pEDSS

En comparant les réponses des patients au questionnaire pEDSS à l'EDSS clinique, on retrouve un coefficient de corrélation positif $r=0.6940447121$ avec $p\text{-value}=0.0024$.

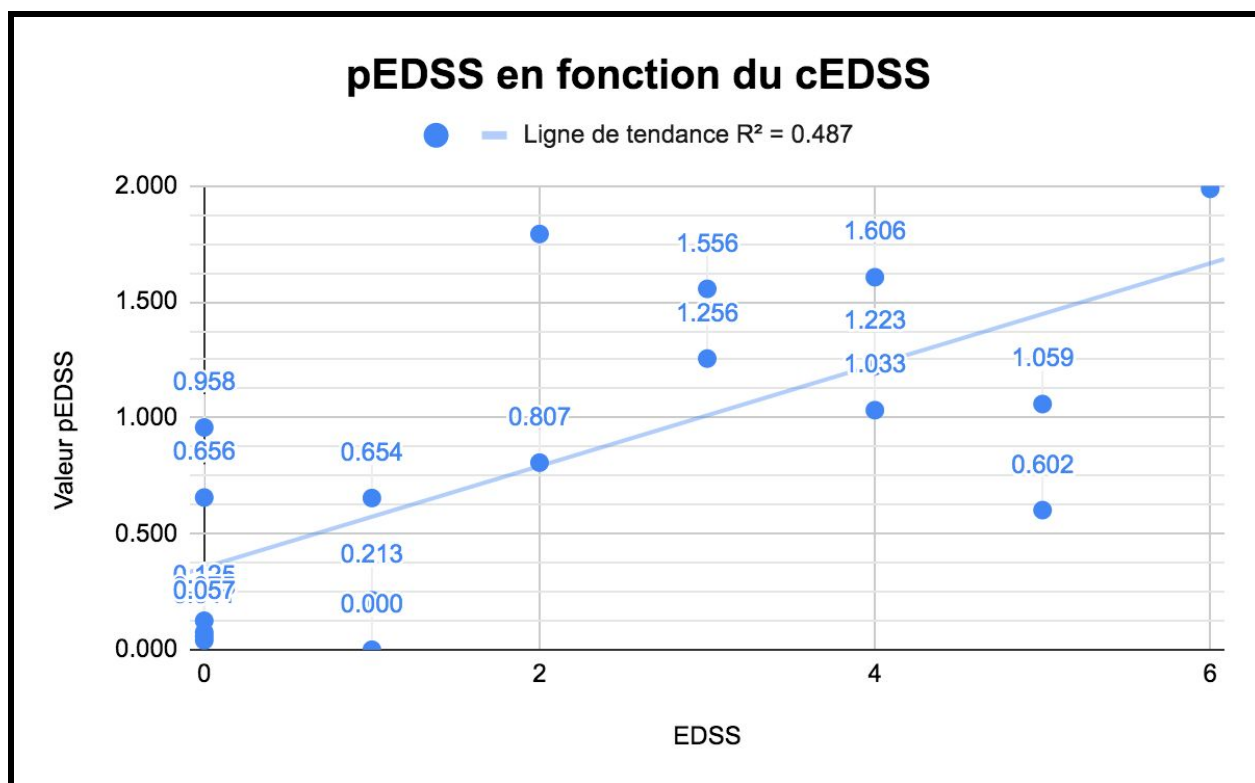


Figure 24. Corrélation entre les réponses aux questionnaires pEDSS et le score clinique de sévérité EDSS.

Nos résultats indiquent qu'il existe une corrélation entre l'appréciation de la maladie par les patients et l'évaluation de la sévérité de la maladie par le clinicien.

7. Les données de l'EMG de surface du bracelet MYO peuvent différencier les patients SEP des sujets sains dans le test de marche de 25 pieds. (Travail de Master 2 de Laura Souquières et Aya Houssein, Ecole Centrale de Nantes)

Mon analyse des corrélations entre les données du signal du MYO et les données cliniques des patients succède des études approfondies de traitement du signal réalisées par des élèves de Master 2 de l'Ecole Centrale de Nantes, Aya Houssein et Laura Souquières. Dans leurs travaux, elles ont appliqué une batterie d'algorithmes standards de traitement de signal aux données numériques du MYO. Les principaux descripteurs (ensemble de caractéristiques d'un fichier) utilisés dans les études de traitement du signal pour les signaux sEMG sont répertoriés dans l'article d'Hanoken et al. (2015)⁷¹ : les descripteurs temporels issus du signal lui-même, les descripteurs fréquentiels calculés à partir du périodogramme du signal ; ainsi que des descripteurs calculés dans le domaine temps-échelle transformés en ondelettes et temps-fréquence avec le spectrogramme. Selon [65], les descripteurs temporels sont actuellement les descripteurs les plus utilisés pour la classification des signaux électromyographiques de surface (sEMG) car ceux sont les plus faciles à calculer. En effet, aucune transformation n'est nécessaire. Dans leurs travaux de master, les descripteurs utilisés sont temporels : la valeur absolue moyenne (MAV), le 'zero crossing' (ZC), l'amplitude de Wilson (WA). Certains de ces descripteurs, comme le zero crossing, donnent des indications sur le contenu fréquentiel des signaux EMG. En plus de ces descripteurs, des descripteurs fréquentiels ont été calculés comme l'énergie, la fréquence moyenne et la fréquence médiane par bande de fréquence. Ils sont calculés sur la période d'activité du signal. Ce sont tous ces descripteurs qui transforment "la matière brute" des données en métriques dont on va interroger la pertinence grâce à des méthodes de prédiction issues du big data et des méthodes de projection multidimensionnelle. Ainsi, après avoir appliqué cette batterie de descripteurs aux mégadonnées obtenues avec le MYO, Laura Souquières a utilisé un classificateur linéaire de type *Support Vector Machine*

(SVM) (défini ultérieurement) qui a permis de classer le signal EMG de patients SEP toute valeur de l'EDSS confondue (classe positive) et d'individus sains (classe négative) selon différentes tâches réalisées. L'épreuve de marche sur 25 pieds a donc été la plus discriminante pour différencier les sujets sains et les patients et a fourni la meilleure classification lors de l'analyse de traitement du signal. (AUC de 0,71) (Figure 25a). Par ailleurs, lors de ce travail, les classificateurs avaient de meilleurs performances pour les électrodes dont l'activité musculaire détectée était importante. Les électrodes 3,4 et 5 de la loge antérieure ont eu les meilleures performances pour différencier les patients SEP des sujets sains.

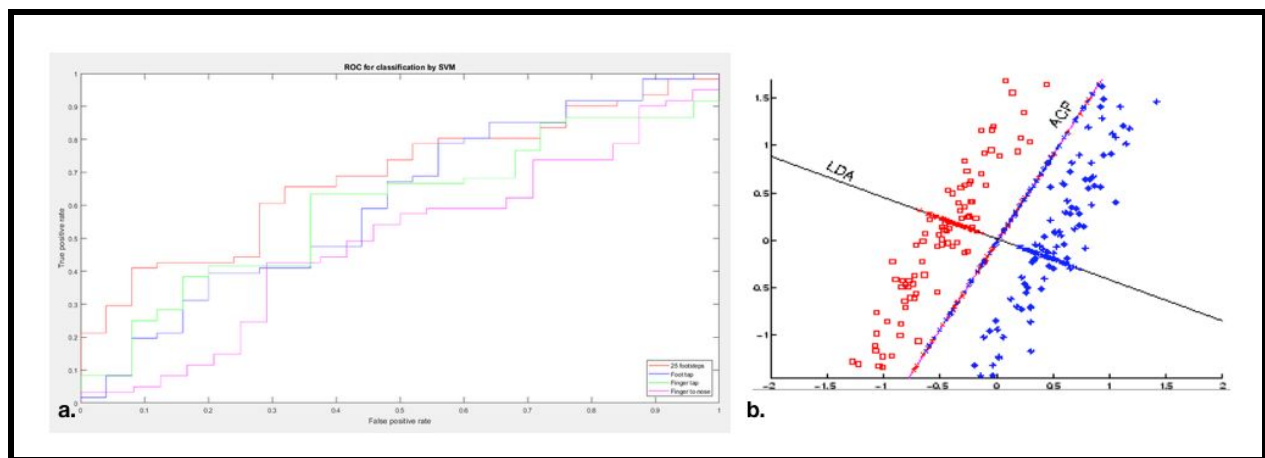


Figure 25. Classification du signal EMG selon les classes positive et négative lors du test de marche. a) Comparaison des différentes courbes ROC issues de la classification des différents tests d'après les travaux de Laura Souquière. b) Axe de projection d'ACP et LDA d'après les travaux de Master 2 d'Aya Houssein

En conclusion, le sEMG du bracelet MYO permet de différencier l'activité musculaire des patients atteints de SEP des sujets sains lors du test de marche. Les électrodes de la loge antérieure ont eu les meilleures performances de classification.

DISCUSSION

Mon travail de thèse a permis de mettre en évidence une corrélation entre certaines mesures simples du bracelet connecté MYO et la sévérité de la maladie chez les patients atteints de SEP. Une étude de corrélation avec d'autres mesures plus complexes serait également possible grâce à une approche de traitement du signal plus approfondie.

Tout d'abords, nos résultats indiquent que les muscles des membres inférieurs ne se contractent pas de la même façon chez les patients SEP en fonction du score EDSS et donc de la sévérité de la maladie. En effet, l'amplitude du signal EMG des muscles de la loge antérieure augmente avec la sévérité de la maladie à l'épreuve de marche. Durant cette épreuve, il existe également une décélération linéaire détectée par l'accéléromètre selon l'axe antéro-postérieur et longitudinal qui est proportionnelle à l'augmentation du score EDSS, témoignant d'une fatigabilité plus rapide à la marche chez les patients présentant un score EDSS élevé. En revanche, l'augmentation de l'accélération selon l'axe transversal avec le score EDSS, nous indique que les patients plus sévères ont des mouvements latéraux plus prononcés. Cette modification de la marche pourrait correspondre au fauchage des patients présentant une atteinte pyramidale dans notre échantillon de patients. Ensuite, l'analyse qualitative du signal nous a permis de mettre en évidence une perte de l'oscillation périodique physiologique du mouvement de marche ce qui indique que le cycle de la marche est modifié chez les patients. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature⁷². Enfin, les données que nous avons obtenu avec le gyroscope lors du test de Romberg, indiquent que plus les patients ont un EDSS élevé, plus ils présentent des mouvements rotatoires qui se manifestent par une augmentation de la vitesse de rotation témoignant d'une instabilité à la station debout. A un stade avancé de la maladie (EDSS>6), des embardées d'amplitude importante témoignant d'une grande instabilité posturale ont été détectées au test de Romberg. A noter que le signal émis par les électrodes du MYO est homogène au sein d'une même loge anatomique. Nos résultats concernant la contraction des muscles de la loge antérieure

concordent avec les données de la littérature. Il a été démontré que chez les patients atteints de SEP, il existe une modification du mouvement de la cheville liée en partie à une majoration de l'activation musculaire du muscle tibial antérieur (loge antérieure) afin de limiter la chute du pied (steppage) et pallier à l'instabilité de la cheville principalement dû à une altération de contraction du muscle gastrocnémien (loge postérieure)⁷³. Une autre étude démontre que les patients SEP ont une activité de contraction du muscle tibial antérieur plus soutenue durant la phase d'appui lors du cycle de la marche par rapport aux sujets sains⁷⁴. On rappelle qu'en physiologie musculaire, la force maximale que peut produire un sujet sain au cours d'un exercice musculaire dépend de nombreux facteurs : des conditions de réalisation de l'exercice, des facteurs anatomiques dont la surface de section musculaire (qui correspond au nombre de myofibrilles qui sont des chaînes linéaires composées de sarcomères, les unités contractiles du muscle. Une augmentation de cette surface correspond à une hypertrophie musculaire et une amyotrophie à une diminution du nombre de myofibrilles) et des facteurs physiologiques tels que les propriétés contractiles du muscle (pourcentage de fibres lentes et rapides), le recrutement spatial et temporel, le recrutement des muscles agonistes et antagonistes, l'âge et le genre. Chez les patients SEP, il peut exister une faiblesse et une fatigabilité musculaire d'origine centrale secondaire à la diminution de la fréquence de décharges des unités motrices et de leur recrutement incomplet, du fait de la démyélinisation des voies de conductions nerveuses. Il a également été observé des modifications intrinsèques du muscle. Des analyses de biopsies du muscle tibial antérieur menées par l'équipe de Kent-Braun et al. montrent que par rapport aux sujets sains, les sujets atteints de SEP présentent une réduction du nombre de toutes les fibres mais surtout lentes (fibres musculaires à métabolisme oxydatif, très résistantes à la fatigue, permettant une force de contraction faible et une vitesse de contraction lente), des fibres musculaires qui dépendent davantage du métabolisme anaérobie et une réduction de taille de la surface de section musculaire.⁷⁵ Cette atteinte neuromusculaire est en fait secondaire aux modifications centrales de la conduction nerveuse sur le long-terme, ainsi que de la réduction de l'activité musculaire chronique dû à la sédentarisation des patients avec la progression de la

maladie⁷⁶. Ainsi, pour compenser cette fatigabilité et cette faiblesse musculaire, l'amplitude du signal au sein de certains muscles notamment de la loge antérieure est augmentée pour permettre une contraction musculaire plus importante. L'équipe de Martin et al. a publié en 2006 une étude démontrant que par rapport aux sujets sains, chez des patients atteints de SEP modérée, la cinétique du mouvement de la cheville est altérée, que les patients présentent ou non une atteinte pyramidale⁷⁷. Dans notre étude, nous n'avons pas tenu compte des différentes phases du cycle de la marche pour effectuer l'analyse du signal. Toutefois, l'analyse qualitative du tracé de l'EMG de surface retrouve un tracé propre à la loge anatomique et au degré de sévérité. Chez les patients avec un score EDSS élevé, le tracé du sEMG est appauvri dans la loge postérieure et enrichi dans la loge antérieure par rapport aux sujets témoins de notre étude. Ces caractéristiques du tracé sont également retrouvés chez les patients avec un EDSS peu élevé. En neurophysiologie, ce type d'anomalie à l'EMG intramusculaire ou de surface est observé dans les atteintes centrales du SNC et correspond à un défaut central d'activation des unités motrices et donc à une réduction du nombre d'unité motrice fonctionnelle. Toutefois, nos données doivent être interprétées avec prudence car le bracelet MYO ne nous permet pas actuellement, d'interpréter de manière fiable les données de fréquence du signal. Ainsi, avec le bracelet MYO, nous avons pu détecter la fatigabilité musculaire grâce à l'accéléromètre lors du test de marche et le défaut de contraction musculaire grâce à l'EMG à l'épreuve de marche et au test de Romberg ainsi que l'instabilité à la station debout secondaire à ces deux phénomènes grâce au gyroscope.

Nos résultats les plus intéressants sont donc l'inversion du profil d'activation musculaire des muscles des membres inférieurs chez les patients atteints de SEP avec EDSS élevé à l'EMG lors du test de Romberg et la mise en évidence lors de cette épreuve, d'une instabilité grâce au gyroscope même chez des patients SEP avec une atteinte clinique faible. En effet, il serait intéressant de vérifier si ce profil d'activation musculaire est corrélé aux mécanismes de compensation cérébrale. La plupart des patients atteints de SEP récupère partiellement ou complètement sur le plan clinique après une poussée et peuvent compenser pendant longtemps

un handicap. Ce phénomène de compensation peut être attribué d'une part au mécanisme de remyélinisation,^{78,79} d'autre part, au mécanisme de plasticité cérébrale. La plasticité cérébrale est la capacité d'adaptation du cerveau à faire face à de nouvelles conditions physiologiques ou pathologiques telles que des lésions vasculaires, inflammatoires etc. Dans la SEP, la récupération clinique après une poussée démyélinisante par exemple, est donc facilitée par une réorganisation fonctionnelle de l'activité des réseaux neuronaux, elle-même déclenchée par la survenue de lésions inflammatoires. La récupération clinique est de ce fait rendue possible grâce à l'intégrité du tissu cérébral extralésionnel. En effet, certains chercheurs ont émis l'hypothèse que la majoration de la charge lésionnelle limite la disponibilité de tissu extralésionnel et serait à l'origine de la progression du handicap dans la SEP. L'IRM fonctionnelle (IRMf) est une méthode d'imagerie non invasive permettant une étude à grande échelle des différents réseaux fonctionnels au niveau cérébral. Dans la SEP, elle permet de mettre en évidence lors de certaine tâche, la modification de motifs d'activation, de désactivation et de recrutement de certaines zones cérébrales additionnelles. Les études sur la plasticité cérébrale en imagerie fonctionnelle réalisées lors de tâches motrices (t-IRMf) ou cognitives ont permis de démontrer que les zones d'activation corticale sont plus importantes chez les patients SEP par rapport aux sujets sains. Ces résultats ont été interprétés comme un moyen de compensation des lésions. Par exemple, des études ont montré que chez des patients avec un EDSS faible (<1,5) ou présentant une SEP bénigne (par définition, un score EDSS inférieur à 3 pour une évolution de la maladie supérieure à quinze ans), on retrouve une activité cérébrale augmentée dans des régions motrices et non motrices du cerveau par rapport à des sujets sains⁸⁰. Dans les formes plus évoluées, cette élévation de l'activité neuronale s'étend dans d'autres régions qui ne sont généralement pas actives durant les tâches motrices simples, telles que les régions sensorimotrices secondaires et des structures sous-corticales⁸¹. De plus, les travaux de Peterson et al. ont mis en évidence une corrélation entre un élargissement de l'activité cérébrale au noyau pédonculopontin et le temps de latence du muscle tibial antérieur chez patients atteints de SEP⁸². Le tronc cérébral, notamment le noyau pédonculopontin, a un rôle majeur dans la posture et l'équilibre.

Actuellement, il est difficile de savoir si dans la SEP, les modifications neurophysiologiques observées en imagerie fonctionnelle sont compensatrices et protectrices ou relèvent d'une adaptation pathologique de l'activité cérébrale du fait des lésions cérébrales⁸³. Les anomalies de signal d'amplitude des muscles de la loge antérieure détectées par le capteur EMG du MYO et la mise en évidence d'une instabilité posturale au gyroscope lors du test de Romberg chez des sujets avec un EDSS faible ainsi que les données de la littérature, nous amènent à penser que l'extension de l'activité cérébrale fonctionnelle au noyau pédonculopontin peut avoir une visée compensatrice protectrice dans la SEP qui permet une adaptation de l'appareil moteur des membres inférieurs pour compenser le déficit postural et d'équilibre secondaire à la progression de la maladie. Toutefois, le niveau de corrélation entre la contraction des muscles de la loge antérieure et l'EDSS que nous avons retrouvé reste faible et amène à une interprétation prudente. Une étude de cohorte prospective, longitudinale, alliant imagerie cérébrale fonctionnelle et bracelet MYO permettrait de confirmer cette hypothèse.

Au cours de ce travail de thèse, j'ai réalisé un auto-questionnaire de patients dont le but était de déterminer si l'auto-appréciation de l'évolution de la maladie par les patients permettait de dépister plus objectivement une évolution de la maladie. En effet, comme il a été expliqué antérieurement, il peut-être difficile de détecter à l'échelle individuelle une évolution de la maladie pour un clinicien. Nos résultats ont indiqué que l'analyse des réponses aux questionnaires est corrélée de manière significative au score EDSS. Cependant, le scoring est difficile à apprécier pour un clinicien. Afin de véritablement évaluer si ce questionnaire est véritablement corrélé à la progression de la maladie, les données recueillies devraient être comparées à des métriques de progression plus précises.

Les signaux obtenus par le MYO peuvent être traités par un classificateur de type machine à vecteurs de support (SVM). En *Machine learning* ou apprentissage automatique, un SVM est un modèle d'apprentissage linéaire permettant de discriminer ou prédire des données en deux classes ou plus. Rappelons que le principe du Machine learning est l'étude d'algorithmes ou de

modèles statistiques qu'un système informatique utilise pour développer une tâche sans instructions explicites en reconnaissant des motifs ou des interférences. En d'autres termes, la machine apprend toute seule un algorithme au fur et à mesure qu'elle s'entraîne à traiter des données. Les travaux menés par Laura Souquière et Aya Houssein avaient justement pour objet de classifier les signaux sEMG du MYO afin de retrouver une signature caractéristique et ainsi permettre un apprentissage linéaire des données enregistrées. Pour cela, Souquière et al. a utilisé un classifieur de type SVM afin de différencier les patients SEP des sujets sains. Dans un premier temps, afin de tester la qualité du classifieur, ils ont pu différencier les patients avec un déficit neurologique clinique considéré comme objectivable (EDSS >3) des patients avec une atteinte considérée comme "infraclinique" (EDSS <3) et les sujets sains lors d'une épreuve de marche de 25-pieds. Ils ont obtenus très peu d'erreurs chez les patients avec un EDSS compris entre 0 et 1 et aucun patient SEP n'avait été classé dans la catégorie des individus sains. La plupart des erreurs retrouvées sont des individus sains classés dans le groupe patient. Une donnée intéressante est que dans ce travail de Master 2 de robotique, les électrodes les plus influentes et spécifiques de l'activité musculaire sont les électrodes 4,5 et 3. Dans mon travail de thèse, nous avons considéré que ces électrodes correspondent à la loge anatomique antérieure compte-tenu de leur emplacement sur le membre inférieur des patients et des sujets témoins lors de la réalisation de notre protocole. L'activité musculaire enregistrée par ces électrodes correspond donc en grande partie à l'activité du muscle tibial antérieur. Or, Souquière et al a montré que les meilleures performances de classification des données ont été réalisées dans leur étude pour les muscles qui étaient les plus mobilisés. La loge musculaire correspondant à ces électrodes avait donc été considérée comme très active. Ces résultats concordent donc avec les données de mon travail de thèse et de la littérature retrouvant que le muscle tibial antérieur a une activité accrue chez les patients atteints de SEP. L'avantage de l'application du machine learning dans le bracelet MYO est que ce dernier va pouvoir améliorer et peaufiner ses performances au fur et à mesure de son utilisation. Si ce principe de catégorisation même très performante peut certes s'avérer intéressante pour certaine tâche binaire, il pourra difficilement s'appliquer à la

mesure de la progression et du handicap dans la Sclérose en Plaques à l'échelle individuelle. En effet, nous avons vu en introduction que l'une des grandes difficultés dans l'évaluation de la maladie, est la difficulté à pouvoir caractériser et mesurer le continuum de progression de la maladie qui représente l'enjeu capital des années à venir. Appliquer un système de machine learning permettant de prendre en compte l'évolutivité progressive de la maladie sans catégorisation dichotomique pourrait faire du bracelet MYO un outil de mesure intéressant en pratique clinique et pour des essais thérapeutiques.

Enfin, mon travail de thèse comporte plusieurs limites. En premier lieu, il s'agit d'une étude monocentrique et le nombre de patients inclus dans ce travail reste limité ($n=20$). Toutefois, la quantité massive de données précises recueillies pour chaque patient a permis de réaliser des analyses avec une significativité statistique satisfaisante. Par ailleurs, la majorité des études de la littérature d'analyse de marche dans la SEP ont un effectif similaire au nôtre. Ensuite, l'âge de l'échantillon des patients recueillis est élevé en comparaison avec l'âge médian que l'on peut retrouver dans des études de recherche clinique dans la SEP. Sachant que la plasticité cérébrale diminue avec l'âge, il conviendra d'apparier les patients en fonction de l'âge pour de futures études longitudinales notamment sur la plasticité cérébrale. De plus, tous les patients étudiés dans ma thèse ont un phénotype rémittent-récurrent. Enfin, lors des analyses de marche, nous n'avons pas tenu compte des différentes phases du cycle de marche. En effet, le profil de contraction musculaire varie entre les phases d'appui et oscillante. Toutefois, sans tenir compte de cette subtilité, nos résultats concordent avec les données de la littérature.

CONCLUSION

Mon travail de thèse a permis de mettre en évidence une corrélation entre certaines mesures simples du bracelet connecté MYO et la sévérité de la maladie chez les patients atteints de SEP. Des études de corrélation et de discrimination du signal avec d'autres mesures plus complexes seraient également possibles grâce à une nouvelle approche de traitement du signal. Il existe en effet une rupture dans la quantité et la nature des données disponibles avec ce bracelet connecté et les appareils de mesure antérieurs. Dans la Sclérose en Plaques, le bracelet MYO pourrait permettre de développer de nouvelles stratégies d'évaluation de la progression de la maladie en pratique clinique et dans des essais thérapeutiques.

ANNEXE

Questionnaire pEDSS

Auto-évaluation de la progression de la Sclérose en Plaques sur un an

MA FORME DE SCLEROSE EN PLAQUE	
Parmi les 3 propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre maladie? (entourer une seule réponse)	
Je présente des poussées qui aggravent mon état physique et/ou mental sur une période de plus de 24 heures suivie d'une amélioration de mes symptômes (parfois je ne retrouve pas exactement le même état antérieur à la poussée)	 ☐ OUI..... ☐ NON.....
Ma maladie a commencé comme indiqué ci-dessus mais elle s'est ensuite modifiée de telle façon qu'à présent, je m'aggrave progressivement même en dehors des poussées	 ☐ OUI..... ☐ NON.....
Depuis le début, ma maladie s'aggrave régulièrement et progressivement, même si je ne fais pas de poussées.	 ☐ OUI..... ☐ NON.....

		Jamais	Rarement	Souvent	Fréquemment	permanence
MES CAPACITÉS MOTRICES						
1. Parmi les propositions suivantes, lesquelles décrivent au mieux votre capacité de marche ? (cocher une seule réponse par ligne)						
Il y a un an	Je n'avais aucune difficulté pour marcher	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 500 mètres ou plus (environ 5 fois la longueur d'un terrain de football)	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 300 mètres ou plus (environ 3 fois la longueur d'un terrain de football)	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 200 mètres ou plus (environ 2 fois la longueur d'un terrain de football)	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 100 mètres ou plus (environ 1 fois la longueur d'un terrain de football)	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
	J'avais besoin d'une aide (cane, canne anglaise, déambulateur, autre personne) pour marcher 20 mètres	☐ 25	☐ 26	☐ 27	☐ 28	☐ 29
	J'avais besoin d'une aide (cane, canne anglaise, déambulateur, autre personne) pour marcher 8 mètres	☐ 30	☐ 31	☐ 32	☐ 33	☐ 34
	J'avais besoin d'un fauteuil roulant pour la plupart de mes activités	☐ 35	☐ 36	☐ 37	☐ 38	☐ 39
	J'étais confiné(e) au lit la plupart du temps	☐ 40	☐ 41	☐ 42	☐ 43	☐ 44
	Je n'avais aucune difficulté pour marcher	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 500 mètres ou plus (environ 5 fois la longueur d'un terrain de football)	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 300 mètres ou plus (environ 3 fois la	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14

Actuellement	longueur d'un terrain de football)					
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 200 mètres ou plus (environ 2 fois la longueur d'un terrain de football)	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	J'avais quelques difficultés pour marcher mais je pouvais me déplacer sans aide environ 100 mètres ou plus (environ 1 fois la longueur d'un terrain de football)	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
	J'ai besoin d'une aide (canne, canne anglaise, déambulateur, autre personne) pour marcher 20 mètres	☐ 25	☐ 26	☐ 27	☐ 28	☐ 29
	J'ai besoin d'une aide (canne, canne anglaise, déambulateur, autre personne) pour marcher 8 mètres	☐ 30	☐ 31	☐ 32	☐ 33	☐ 34
	J'ai besoin d'un fauteuil roulant pour la plupart de mes activités	☐ 35	☐ 36	☐ 37	☐ 38	☐ 39
	Je suis confiné(e) au lit la plupart du temps	☐ 40	☐ 41	☐ 42	☐ 43	☐ 44
2. Parmi les propositions suivantes, lesquelles décrivent le mieux vos besoins lors de vos déplacements (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	J'avais besoin d'une aide à la marche.	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'utilisais une canne, une canne anglaise ou je tenais quelqu'un	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'utilisais un déambulateur ou un autre support bilatéral	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	J'utilisais une chaise roulante	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
Actuellement	J'ai besoin d'une aide à la marche.	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'utilise une canne, une canne anglaise ou je tenais quelqu'un	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'utilise un déambulateur ou un autre support bilatéral	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	J'utilise une chaise roulante	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
3. Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux vos capacités fonctionnelles dans vos activités de vie quotidienne (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	J'étais capable de réaliser mes activités de vie quotidienne habituelles sans limitation	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

Actuellement	J'avais des limitations mais j'étais capable de réaliser la plupart de mes activités de vie quotidienne habituelles, même si cela demandait quelques arrangements spécifiques comme une modification de mon temps de travail ou de faire la sieste.	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'étais capable de réaliser environ la moitié de mes activités de vie quotidienne habituelles mêmes avec des arrangements spécifiques.	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	J'étais sévèrement limité(e) dans ma capacité d'exercer mes activités de vie quotidienne habituelles	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	Je nécessitais une assistance pour des activités comme m'habiller, me laver, réaliser des transferts et aller aux toilettes	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
	Je suis capable de réaliser mes activités de vie quotidienne habituelles sans limitation	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'ai des limitations mais je suis capable de réaliser la plupart de mes activités de vie quotidienne habituelles, même si cela demandait quelques arrangements spécifiques comme une modification de mon temps de travail ou de faire la sieste.	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	Je suis capable de réaliser environ la moitié de mes activités de vie quotidienne habituelles mêmes avec des arrangements spécifiques.	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
Actuellement	Je suis sévèrement limité(e) dans ma capacité d'exercer mes activités de vie quotidienne habituelles	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	Je nécessite une assistance pour des activités comme m'habiller, me laver, réaliser des transferts et aller aux toilettes	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24

		Normal	Légère faiblesse	Faiblesse modérée	Faiblesse sévère	Faiblesse très sévère
4. Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre force musculaire (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	Dans mon bras droit, ma force était/avait	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	Dans mon bras gauche, ma force était/avait	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	Dans ma jambe droite, ma force était/avait	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	Dans ma jambe gauche, ma force était/avait	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	Dans mon visage, ma force était/avait	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
Actuellement	Dans mon bras droit, ma force est/a	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	Dans mon bras gauche, ma force est/a	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	Dans ma jambe droite, ma force est/a	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	Dans ma jambe gauche, ma force est/a	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	Dans mon visage, ma force est/a	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
MES SENSATIONS						
Parmi les propositions suivantes, lesquelles décrivent le mieux vos sensations (cochez une réponse par ligne)						
Il y a un an	Dans mon bras droit, mes sensations étaient/avaient	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	Dans mon bras gauche, mes sensations étaient/avaient	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	Dans ma jambe droite, mes sensations étaient/avaient	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	Dans ma jambe gauche, mes sensations étaient/avaient	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	Dans mon visage, mes sensations étaient/avaient	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
Actuellement	Dans mon bras droit, mes sensations étaient/avaient	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	Dans mon bras gauche, mes sensations étaient/avaient	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	Dans ma jambe droite, mes sensations étaient/avaient	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	Dans ma jambe gauche, mes sensations étaient/avaient	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	Dans mon visage, mes sensations étaient/avaient	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24

		Aucune	Légèrement	Modérément	Difficilement/ sévère	Très difficilement/ très sévère
MA COORDINATION, MON EQUILIBRE ET MES VERTIGES						
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre coordination (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	Avec mon bras droit, j'avais des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	Avec mon bras gauche, j'avais des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	Avec ma jambe droite, j'avais des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	Avec ma jambe gauche, j'avais des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
Actuellement	Avec mon bras droit, j'ai des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	Avec mon bras gauche, j'ai des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	Avec ma jambe droite, j'ai des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	Avec ma jambe gauche, j'ai des difficultés à coordonner mes mouvements	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre équilibre (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	J'avais des difficultés à trouver l'équilibre	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Actuellement	J'ai des difficultés à trouver l'équilibre	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit au mieux vos sensations vertigineuses ou de vertiges (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	J'avais des sensations vertigineuses ou des vertiges	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Actuellement	J'ai des sensations vertigineuses ou des vertiges	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9

		Aucun/ normal	Légèrement	Modérément	Sévèrement	Très sévèrement
MA SPASTICITÉ						
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit au mieux votre spasticité (raideur musculaire) et/ou des spasmes (brèves contractions involontaires) de vos muscles (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	Dans mon bras droit, j'avais une spasticité/et ou des spasmes	c0	c1	c2	c3	c4
	Dans mon bras gauche, j'avais une spasticité/et ou des spasmes	c5	c6	c7	c8	c9
	Dans ma jambe droite, j'avais une spasticité/et ou des spasmes	c10	c11	c12	c13	c14
	Dans ma jambe gauche, j'avais une spasticité/et ou des spasmes	c15	c16	c17	c18	c19
Actuellement	Dans mon bras droit, j'ai une spasticité/et ou des spasmes	c0	c1	c2	c3	c4
	Dans mon bras gauche, j'ai une spasticité/et ou des spasmes	c5	c6	c7	c8	c9
	Dans ma jambe droite, j'ai une spasticité/et ou des spasmes	c10	c11	c12	c13	c14
	Dans ma jambe gauche, j'ai une spasticité/et ou des spasmes	c15	c16	c17	c18	c19
MA VISION						
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre acuité visuelle corrigée (i.e. Utilisation de lunettes si nécessaire) (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	Dans mon oeil droit, ma vision corrigée était affectée	c0	c1	c2	c3	c4
	Dans mon oeil gauche, ma vision corrigée était affectée	c5	c6	c7	c8	c9
Actuellement	Dans mon oeil droit, ma vision corrigée est affectée	c0	c1	c2	c3	c4
	Dans mon oeil gauche, ma vision corrigée est affectée	c5	c6	c7	c8	c9
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre vision double						
Il y a un an	J'avais une vision double	c0	c1	c2	c3	c4
Actuellement	J'ai une vision double	c5	c6	c7	c8	c9

		Aucun/ normal	Légèrement	Modérément	Sévèrement	Très sévèrement
MON LANGAGE ET MON EXPRESSION ORALE						
Parmi ces propositions, laquelle décrit le mieux votre langage (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	J'avais des difficultés à parler ou à m'exprimer	c0	c1	c2	c3	c4
Actuellement	J'ai des difficultés à parler ou à m'exprimer	c5	c6	c7	c8	c9
MA DEGLUTITION						
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit au mieux votre capacité à avaler (cocher une réponse par ligne) j'avais des difficultés à avaler						
Il y a un an	J'avais des difficultés à avaler	c0	c1	c2	c3	c4
Actuellement	J'ai des difficultés à avaler	c5	c6	c7	c8	c9
MON APPAREIL URO-DIGESTIF						
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre appareil urinaire? (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	Mon appareil urinaire fonctionnait normalement.	c0	c1	c2	c3	c4
	J'avais des urgences urinaires (je devais aller rapidement aux toilettes quand j'avais une envie)	c5	c6	c7	c8	c9
	J'avais une envie fréquente d'uriner (>7 fois/jour et/ou <2h entre 2 mictions et/ou >1 fois la nuit)	c10	c11	c12	c13	c14
	J'avais un retard au démarrage pour uriner	c15	c16	c17	c18	c19
	J'avais des incontinences urinaires occasionnelles (<1/semaine)	c20	c21	c22	c23	c24
	J'avais des incontinences urinaires fréquentes (hebdomadaire ou plus, mais pas quotidienne)	c25	c26	c27	c28	c29
	J'avais des incontinences urinaires fréquentes (>1/jour)	c30	c31	c32	c33	c34
	Je réalisais des auto-sondages	c35	c36	c37	c38	c39
	J'avais une sonde à demeure	c40	c41	c42	c43	c44

		Aucun/ normal	Légèrement	Modérément	Sévèrement	Très sévèrement
Actuellement	Mon appareil urinaire fonctionne normalement.	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'ai des urgences urinaires (je dois aller rapidement aux toilettes quand j'ai une envie)	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'ai une envie fréquente d'uriner (>7 fois/jour et/ou <2h entre 2 mictions et/ou >1 fois la nuit)	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	J'ai un retard au démarrage pour uriner	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	J'ai des incontinences urinaires occasionnelles (<1/semaine)	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
	J'ai des incontinences urinaires fréquentes (hebdomadaire ou plus, mais pas quotidienne)	☐ 25	☐ 26	☐ 27	☐ 28	☐ 29
	J'ai des incontinences urinaires fréquentes (>1/jour)	☐ 30	☐ 31	☐ 32	☐ 33	☐ 34
	Je réalise des auto-sondages	☐ 35	☐ 36	☐ 37	☐ 38	☐ 39
	J'ai une sonde à demeure	☐ 40	☐ 41	☐ 42	☐ 43	☐ 44
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit le mieux votre appareil urinaire? (cocher une réponse par ligne)						
Il y a un an	Mon appareil digestif fonctionnait normalement.	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'avais des urgences fécales (je devais aller rapidement aux toilettes quand j'avais une envie).	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'avais une envie fréquente de déféquer. (>7 fois/jour et/ou <2h entre 2 selles et/ou >1 fois la nuit).	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	J'avais un retard au démarrage pour déféquer.	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	J'avais des incontinences fécales occasionnelles (<1 fois/semaine).	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
	J'avais des incontinences fécales fréquentes (hebdomadaire ou plus, mais pas quotidienne).	☐ 25	☐ 26	☐ 27	☐ 28	☐ 29
	J'avais des incontinences fécales fréquentes (>1/jour).	☐ 30	☐ 31	☐ 32	☐ 33	☐ 34
	J'étais constipé(e)	☐ 35	☐ 36	☐ 37	☐ 38	☐ 39

		Aucun/ normal	Légèrement	Modérément	Sévèrement	Très sévèrement
Actuellement	Mon appareil digestif fonctionnait normalement.	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	J'avais des urgences fécales (je devais aller rapidement aux toilettes quand j'avais une envie).	☐ 5	☐ 6	☐ 7	☐ 8	☐ 9
	J'avais une envie fréquente de déféquer. (>7 fois/jour et/ou <2h entre 2 selles et/ou >1 fois la nuit).	☐ 10	☐ 11	☐ 12	☐ 13	☐ 14
	J'avais un retard au démarrage pour déféquer.	☐ 15	☐ 16	☐ 17	☐ 18	☐ 19
	J'avais des incontinences fécales occasionnelles (<1 fois/semaine).	☐ 20	☐ 21	☐ 22	☐ 23	☐ 24
	J'avais des incontinences fécales fréquentes (hebdomadaire ou plus, mais pas quotidienne).	☐ 25	☐ 26	☐ 27	☐ 28	☐ 29
	J'avais des incontinences fécales fréquentes (>1/jour).	☐ 30	☐ 31	☐ 32	☐ 33	☐ 34
	J'étais constipé(e)	☐ 35	☐ 36	☐ 37	☐ 38	☐ 39

		Inexistante	Mauvaise	Moyenne	Bonne	Excellente
MON OBSERVANCE THERAPEUTIQUE						
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit au mieux votre observance thérapeutique (cocher une réponse par ligne)						
Depuis 1 an	Je ne prend jamais mes traitements	c0	c1	c2	c3	c4
	Je n'ai pas pris mes traitements la plupart du temps	c5	c6	c7	c8	c9
	Je n'ai pas pris mes traitements convenablement et je les ai oubliés régulièrement	c10	c11	c12	c13	c14
	J'ai oublié de prendre mes traitements une ou deux fois	c15	c16	c17	c18	c19
	Je prend toujours mes traitements sans jamais les oublier	c20	c21	c22	c23	c24

		Très souvent/très gênant	Assez souvent/interfère avec ma vie	Occasionnellement/quelques problèmes	Rarement/pas de problème	Jamais
MA COGNITION						
Parmi les propositions suivantes, lesquelles décrivent au mieux votre attention (cocher une case par ligne)						
Il y a un an	J'étais facilement distrait (e)	c0	c1	c2	c3	c4
Actuellement	Je suis facilement distrait(e)	c5	c6	c7	c8	c9
Parmi les propositions suivantes, lesquelles décrivent au mieux votre capacité à résoudre mes problèmes (cocher une case par ligne)						
Il y a un an	Je mettais du temps à résoudre mes problèmes.	c0	c1	c2	c3	c4
Actuellement	Je mets du temps à résoudre mes problèmes.	c5	c6	c7	c8	c9
Parmi les propositions suivantes, lesquelles décrivent au mieux votre mémoire (cocher une case par ligne)						
Il y a un an	Il était difficile de décrire une émission ou un film vus récemment à la télévision ou au cinéma.	c0	c1	c2	c3	c4
Actuellement	Il est difficile de décrire une émission ou un film vus récemment à la télévision ou au cinéma.	c5	c6	c7	c8	c9
Il y a un an	Vous oubliez ce que vous lisez	c10	c11	c12	c13	c14
Actuellement	Vous oubliez ce que vous lisez	c15	c16	c17	c18	c19
Parmi les propositions suivantes, lesquelles décrivent au mieux vos capacités organisationnelles (cocher une case par ligne)						
Il y a un an	Il était difficile d'organiser votre emploi du temps (personnel ou professionnel) en fonction des rendez-vous prévus et de vos activités de vie quotidienne.	c0	c1	c2	c3	c4
Actuellement	Il était difficile d'organiser votre emploi du temps (personnel ou professionnel) en fonction des rendez-vous prévus et de vos activités de vie quotidienne.	c5	c6	c7	c8	c9

	OUI	NON
MON HUMEUR		
Parmi les propositions suivantes, laquelle décrit au mieux votre humeur depuis le début de la Sclérose en plaque (cocher une réponse par ligne)		
Mon humeur est inchangée depuis le début de la SEP	c0	c1
Je suis davantage déprimé(e) depuis le début de la SEP	c2	c3
Même si je ne suis pas enthousiaste d'avoir eu la SEP, je suis plus enjouée depuis le début de la maladie	c4	c5

BIBLIOGRAPHIE

1. Hauser, S. L. & Goodin, D. S. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. in *Harrison's Principles of Internal Medicine* (eds. Kasper, D. et al.) (McGraw-Hill Education, 2015).
2. Poser, C. M. *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* **13**, 227–231 (1983).
3. Thompson, A. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **17**, 162–173 (2018).
4. Leray, E., Moreau, T., Fromont, A. & Edan, G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* **172**, 3–13 (2016).
5. Fromont, A. *et al.* Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* **133**, 1889–1899 (2010).
6. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* **18**, 269–285 (2019).
7. Ascherio, A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* **13**, 3–9 (2013).
8. Lublin, F. D. & Reingold, S. C. 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* **46**, 907–911 (1996).
9. Lublin, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* **83**, 278–286 (2014).

10. Okuda, D. T. *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* **72**, 800–805 (2009).
11. Barkhof, F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* **120**, 2059–2069 (1997).
12. Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H. & de Seze, J. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult. Scler. J.* **16**, 919–925 (2010).
13. Inc, M. G. Characteristics of Radiologically isolated syndrome (RIS) national... by Dr. Christine Lebrun-Frenay. Available at:
<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/199978/christine.lebrun-frenay.characteristics.of.radiologically.isolated.syndrome.html>. (Accessed: 1st September 2019)
14. Miller, D. H., Chard, D. T. & Ciccarelli, O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* **11**, 157–169 (2012).
15. Fisniku, L. K. *et al.* Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* **131**, 808–817 (2008).
16. 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. J.* **9**, 260–274 (2003).
17. Thouvenot, É. Update on clinically isolated syndrome.
[/data/revues/07554982/v44i4sP2/S075549821500127X/](#) (2015).
18. Hauser, S. L. *et al.* Interaction between HLA-DR2 and abnormal brain MRI in optic neuritis and early MS. *Am. J. Ophthalmol.* **130**, 690–691 (2000).

19. Harbo, H. F. *et al.* Oligoclonal bands and age at onset correlate with genetic risk score in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **20**, 660–668 (2014).
20. Kappos, L. *et al.* The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* **87**, 978–987 (2016).
21. Inc, M. G. A comparative analysis of diagnosis delays when applying the 2017... by Salimata Gassama. Available at:
<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228184/salimata.gassama.a.comparative.analysis.of.diagnosis.delays.when.applying.the.html>. (Accessed: 28th September 2019)
22. McDonald, W. I. *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **50**, 121–127 (2001).
23. Miller, D. H. *et al.* Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **14**, 1157–1174 (2008).
24. Labauge, P. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques.
[/data/revues/18787762/v8i2/S1878776217300195/](#) (2017).
25. Polman, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
26. Miller, D. H. & Leary, S. M. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **6**, 903–912 (2007).
27. Leray, E. *et al.* Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* **133**, 1900–1913 (2010).

28. Montalban, X. *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. <http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1056/NEJMoa1606468> (2016).
doi:10.1056/NEJMoa1606468
29. Mahad, D. H., Trapp, B. D. & Lassmann, H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **14**, 183–193 (2015).
30. Miller, J. R., Burke, A. M. & Bever, C. T. Occurrence of oligoclonal bands in multiple sclerosis and other CNS diseases. *Ann. Neurol.* **13**, 53–58 (1983).
31. Moutsianas, L. *et al.* Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat. Genet.* **47**, 1107–1113 (2015).
32. Experimental in vivo and in vitro models of multiple sclerosis: EAE and beyond. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/25876447>.
(Accessed: 10th June 2019)
33. Lassmann, H., Raine, C. S., Antel, J. & Prineas, J. W. Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *J. Neuroimmunol.* **86**, 213–217 (1998).
34. Kuhlmann, T. *et al.* An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **133**, 13–24 (2017).
35. Bielekova, B. *et al.* Encephalitogenic potential of the myelin basic protein peptide (amino acids 83-99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. *Nat. Med.* **6**, 1167–1175 (2000).
36. Madsen, L. S. *et al.* A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor. *Nat. Genet.* **23**, 343–347 (1999).

37. 'Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words | U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/publication/lhncbc-2001-047>. (Accessed: 15th September 2019)
38. Gandy, K. A. O., Zhang, J., Nagarkatti, P. & Nagarkatti, M. The role of gut microbiota in shaping the relapse-remitting and chronic-progressive forms of multiple sclerosis in mouse models. *Sci. Rep.* **9**, 6923 (2019).
39. Kabat, E. A., Moore, D. H. & Landow, H. AN ELECTROPHORETIC STUDY OF THE PROTEIN COMPONENTS IN CEREBROSPINAL FLUID AND THEIR RELATIONSHIP TO THE SERUM PROTEINS. *J. Clin. Invest.* **21**, 571–577 (1942).
40. Greenfield, A. L. & Hauser, S. L. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann. Neurol.* **83**, 13–26 (2018).
41. Hauser, S. L. *et al.* B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **358**, 676–688 (2008).
42. von Büdingen, H.-C., Palanichamy, A., Lehmann-Horn, K., Michel, B. A. & Zamvil, S. S. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur. Neurol.* **73**, 238–246 (2015).
43. Miossec, P. & Kolls, J. K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **11**, 763–776 (2012).
44. Kamburova, E. G. *et al.* A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **13**, 1503–1511 (2013).
45. Minagar, A. & Alexander, J. S. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult.*

- Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **9**, 540–549 (2003).
46. Takeuchi, H. *et al.* Tumor necrosis factor- α induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *J. Biol. Chem.* **281**, 21362–21368 (2006).
 47. Yamasaki, R. *et al.* Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *J. Exp. Med.* **211**, 1533–1549 (2014).
 48. Willer, C. J. *et al.* Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 12877–12882 (2003).
 49. Hansen, T. *et al.* Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **11**, 504–510 (2005).
 50. Baranzini, S. E. *et al.* Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* **464**, 1351–1356 (2010).
 51. Robertson, N. P. *et al.* Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* **119 (Pt 2)**, 449–455 (1996).
 52. Baranzini, S. E. & Oksenberg, J. R. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet. TIG* **33**, 960–970 (2017).
 53. Cerqueira, J. J. *et al.* Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **89**, 844–850 (2018).
 54. O'Connor, P. *et al.* Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* **83**, 78–86 (2014).
 55. Linker, R. A., Kieseier, B. C. & Gold, R. Identification and development of new

- therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol. Sci.* **29**, 558–565 (2008).
56. Montalban, X. *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 209–220 (2017).
 57. Kappos, L. *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet* **391**, 1263–1273 (2018).
 58. Balcer, L. J. Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. *J. Neuro-Ophthalmol. Off. J. North Am. Neuro-Ophthalmol. Soc.* **21**, 296–301 (2001).
 59. Nagler, B. *et al.* Studies on the natural history of multiple sclerosis. 1. Design and diagnosis. *Acta Neurol. Scand.* **42**, 141–156 (1966).
 60. Kurtzke, J. F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology* **11**, 686–694 (1961).
 61. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **33**, 1444–1452 (1983).
 62. Bove, R. *et al.* Multiple sclerosis in men: management considerations. *J. Neurol.* **263**, 1263–1273 (2016).
 63. Pellegrino, L., Coscia, M., Muller, M., Solaro, C. & Casadio, M. Evaluating upper limb impairments in multiple sclerosis by exposure to different mechanical environments. *Sci. Rep.* **8**, (2018).
 64. Basmajian, J. V. Control and training of individual motor units. *Science* **141**, 440–441 (1963).
 65. Pullman, S. L., Goodin, D. S., Marquinez, A. I., Tabbal, S. & Rubin, M. Clinical utility of surface EMG: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the

- American Academy of Neurology. *Neurology* **55**, 171–177 (2000).
66. Hurwitz, J. S., Nugent, A., Halper, F. & Kaufman, M. *Big Data For Dummies*. (For Dummies, 2013).
 67. Lovis, C. *et al.* [Bigdata, artificial intelligence and blockchain for dummies]. *Rev. Med. Suisse* **14**, 1559–1563 (2018).
 68. Shirani, A., Newton, B. D. & Okuda, D. T. Finger tapping impairments are highly sensitive for evaluating upper motor neuron lesions. *BMC Neurol.* **17**, (2017).
 69. Feys, P. *et al.* The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **23**, 711–720 (2017).
 70. Goodin, D. S. A questionnaire to assess neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **4**, 444–451 (1998).
 71. Current state of digital signal processing in myoelectric interfaces and related applications | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.bspc.2015.02.009
 72. Crenshaw, S. J., Royer, T. D., Richards, J. G. & Hudson, D. J. Gait variability in people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **12**, 613–619 (2006).
 73. Rusu, L. *et al.* Analysis of foot and ankle disorders and prediction of gait in multiple sclerosis rehabilitation. *Eur. J. Med. Res.* **19**, 73 (2014).
 74. Benedetti, M. G. *et al.* Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **5**, 363–368 (1999).
 75. Kent-Braun, J. A. *et al.* Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **83**, 1998–2004 (1997).
 76. Ng, A. V., Miller, R. G., Gelinas, D. & Kent-Braun, J. A. Functional relationships of

- central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* **29**, 843–852 (2004).
77. Martin, C. L. *et al.* Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **12**, 620–628 (2006).
78. Piaton, G., Williams, A., Seilhean, D. & Lubetzki, C. Remyelination in multiple sclerosis. *Prog. Brain Res.* **175**, 453–464 (2009).
79. Yeung, M. S. Y. *et al.* Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. *Nature* **566**, 538–542 (2019).
80. Giorgio, A. *et al.* Cortical functional reorganization and its relationship with brain structural damage in patients with benign multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* **16**, 1326–1334 (2010).
81. Rocca, M. A. *et al.* Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol.* **4**, 618–626 (2005).
82. Peterson, D. S., Gera, G., Horak, F. B. & Fling, B. W. Supraspinal control of automatic postural responses in people with multiple sclerosis. *Gait Posture* **47**, 92–95 (2016).
83. Peterson, D. S. & Fling, B. W. How changes in brain activity and connectivity are associated with motor performance in people with MS. *NeuroImage Clin.* **17**, 153–162 (2018).

RESUMÉ

INTRODUCTION

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune démyélinisante à l'origine de multiples lésions inflammatoires disséminées dans le système nerveux central (SNC) impliquant de nombreux mécanismes immunologiques. L'évaluation et la prise en charge de la progression de la maladie restent à ce jour un défi. L'objectif de ma thèse est donc de démontrer que l'analyse de paramètres biomécaniques et cinétiques simples d'un bracelet biosenseur, le MYO, permet de suivre et quantifier les déficits neurologiques, notamment moteurs et d'équilibre, chez les patients atteints de SEP.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude préliminaire prospective, monocentrique, non randomisée, ouverte, contrôlée où nous avons inclus 20 patients sur les 62 patients atteints de sclérose en plaques et suivis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes de janvier 2018 à décembre 2018 inclus dans le projet MYO. Les patients ont réalisé plusieurs tests cliniques dont le score EDSS, un test de marche, un test de Romberg et une épreuve talon-genou et ont rempli plusieurs questionnaires dont un pEDSS.

RESULTATS

20 patients atteints de SEP et 5 témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe ont été inclus dans mon travail de thèse. Les moyennes des vitesses de rotation augmentent avec la sévérité de la maladie selon l'axe x, y, z avec $r(x) = 0.558$, $r(y) = 0.328$, $r(z) = 0.443$ et respectivement $p=0.00029$, $p=0.000298$, $p=0.0003$ lors du test de Romberg. Il existe une corrélation significative négative entre l'accélération linéaire selon l'axe x avec $r(x) = -0.731$ ($p=0.030$) et l'axe y avec $r(y) = -0.273$ ($p=0.0002$), et positive selon l'axe z avec $r(z) = 0.792$ ($p=10^{-4}$). Lors du test de marche, les moyennes d'accélération linéaire diminuent globalement et significativement avec la sévérité de la maladie pour l'axe x avec $r(x) = -0.731$ ($p=0.0305$), l'axe y avec $r(y) = -0.273$ avec ($p=0.0002$) et augmentent avec l'axe z avec $r(z) = 0.792$ ($p\text{-value} = 10^{-4}$).

CONCLUSION

Mon travail de thèse a montré une corrélation entre certaines mesures du bracelet connecté MYO et la sévérité de la Sclérose en plaques. Le MYO permet de différencier le profil de contraction musculaire des membres inférieurs chez des patients par rapport aux sujets sains avec notamment une majoration du signal d'activité musculaire du muscle tibial antérieur et de détecter des troubles de la stabilité posturale.