



HAL
open science

Prévalence de l'absence de traitement de fond chez les patients ayant un diagnostic de sclérose en plaques depuis la mise en application des critères Mac Donald 2017: NoDiMS-2

Théophile Wasik

► To cite this version:

Théophile Wasik. Prévalence de l'absence de traitement de fond chez les patients ayant un diagnostic de sclérose en plaques depuis la mise en application des critères Mac Donald 2017: NoDiMS-2. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03597149

HAL Id: dumas-03597149

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03597149>

Submitted on 4 Mar 2022

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

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

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

WASIK Théophile

Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2021

Prévalence de l'absence de traitement de fond chez les patients ayant un diagnostic de
sclérose en plaques depuis la mise en application des critères Mac Donald 2017 :

NoDiMS-2

Directeur de thèse : Monsieur MOISSET Xavier, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand (service de neurologie)

Président du jury : Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MOISSET Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur DURIF Franck, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur TAITHE Frédéric, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

WASIK Théophile

Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2021

Prévalence de l'absence de traitement de fond chez les patients ayant un diagnostic de
sclérose en plaques depuis la mise en application des critères Mac Donald 2017 :

NoDiMS-2

Directeur de thèse : Monsieur MOISSET Xavier, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand (service de neurologie)

Président du jury : Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MOISSET Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur DURIF Franck, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur TAITHE Frédéric, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE

Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

**PROFESSEURS DE
CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie

M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUVELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

**MAITRES DE CONFERENCES DE
1ère CLASSE**

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte
Mme VAURS-BARRIERE Catherine

Biophysique et Traitement de l'Image
Biochimie Biologie Moléculaire

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale.

Remerciements et dédicaces

A Monsieur le Professeur CLAVELOU,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et également pour le partage de votre curiosité et de vos réflexions qui nous permettent à nous aussi d'éveiller notre sens de l'étonnement et du questionnement. Recevez l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur MOISSET,

En plus d'avoir accepté de mener ce projet à mes côtés, de m'avoir éclairé par ton esprit critique et tes conseils durant sa réalisation, je te remercie de m'avoir transmis ton savoir et ta passion pour cette discipline fascinante qu'est la neurologie, et ce depuis le début de mes études de médecine.

A Monsieur le Professeur DURIF,

Pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je vous remercie de votre accueil dans votre service et de m'avoir témoigné votre confiance tout au long de mon internat. Recevez l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur TAITHE,

Pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse. J'ai énormément appris à ton contact dans le service. Je te remercie d'avoir su éveiller ma curiosité, notamment dans l'approche des maladies inflammatoires du système nerveux.

A Madame Irena VUKUSIC et aux membres de l'OFSEP,

Pour avoir su vous rendre disponibles et m'avoir fourni les informations nécessaires à la réalisation de ce travail.

A Bruno PEREIRA et Emilie DUMONT, pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

Table des matières

1. INTRODUCTION	14
1.1 <i>Epidémiologie</i>	14
1.2 <i>Clinique</i>	14
1.2.1 <i>Éléments cliniques de base</i>	14
1.2.2 <i>Phénotypes cliniques (Figure 5)</i>	15
1.3 <i>Diagnostic</i>	18
1.3.1 <i>Principes généraux</i>	18
1.3.2 <i>Critères Mac Donald 2010 (15)</i>	18
1.3.3 <i>Critères Mac Donald 2017 (16)</i>	19
1.4 <i>Traitements de fond (disease modifying therapies)</i>	19
1.5 <i>Problématique</i>	21
1.6 <i>Objectifs</i>	23
2 METHODE	24
2.1 <i>Design de l'étude</i>	24
2.2 <i>Population étudiée</i>	24
2.3 <i>Critères de jugement</i>	24
2.3.1 <i>Critère principal d'évaluation</i>	24
2.3.2 <i>Critères de jugement secondaires</i>	25
2.4 <i>Déroulement de l'étude</i>	25
2.4.1 <i>Paramètres cliniques recueillis</i>	25
2.4.2 <i>Paramètres de l'IRM cérébrale</i>	26
2.5 <i>Statistiques</i>	26
3 RESULTATS	27
3.1 <i>Population générale</i>	27
3.2 <i>DMT</i>	28
3.2.1 <i>Caractéristiques démographiques et cliniques</i>	28
3.2.2 <i>Sexe des patients</i>	29
3.2.3 <i>Critères diagnostiques</i>	29
3.2.4 <i>Analyse parmi les patients traités ou traités hors période (avant ou après la période d'intérêt)</i>	31
3.2.5 <i>Taux annualisé de poussées dans les deux ans précédant la période d'intérêt</i>	32
3.2.6 <i>Nombre total de DMT reçus chez les patients en cours de traitement, traités avant période d'intérêt et après période d'intérêt</i>	32
3.2.7 <i>IRM cérébrale</i>	34
3.2.8 <i>Analyse multivariée</i>	34
3.3 <i>Formes cliniques de SEP</i>	35
3.3.1 <i>Caractéristiques démographiques et cliniques</i>	35
3.3.2 <i>DMT</i>	36
3.3.3 <i>IRM cérébrale</i>	39
4 DISCUSSION	40
5 CONCLUSION	47
6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
7 SERMENT D'HIPPOCRATE	50

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

FIGURES

FIGURE 1 : FORME CLINIQUE SEP RR, D'APRES LUBLIN (8) ET MODIFIEE PAR NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY(9)	15
FIGURE 2 : FORME CLINIQUE SEP SP, D'APRES LUBLIN (8) ET MODIFIEE PAR NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY (9)	16
FIGURE 3 : FORME CLINIQUE SEP PP, D'APRES LUBLIN (8) ET MODIFIEE PAR NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY (9)	17
FIGURE 4 : PHENOTYPES CLINIQUES DE SEP, D'APRES LUBLIN (8)	17
FIGURE 5 : FREQUENCE DES DMT EN COURS OU LE PLUS RECEMMENT REÇUS.....	28
FIGURE 6 : REPARTITION DES PATIENTS TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET NON TRAITES P<0,001.....	28
FIGURE 7 : COMPARAISON DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES CRITERES MAC DONALD 2010 ET 2017 AU SEIN DE NOTRE POPULATION A LA FIN DU SUIVI.....	30
FIGURE 8 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP RR AVEC AU MOINS 2 PUSSEES (N=14023).....	37
FIGURE 9 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP RR AVEC UNE SEULE PUSSEE CLINIQUE (N=3694).....	38
FIGURE 10 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP SP	38
FIGURE 11 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP PP	39

TABLEAUX

TABLEAU 1: CRITERES MAC DONALD 2010, LES DIFFERENTES SITUATIONS RENCONTREES D'APRES THOMPSON (16)	19
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE LA POPULATION GLOBALE.....	27
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET EN COURS DE TRAITEMENT	29
TABLEAU 4 : PROPORTION DE PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET EN COURS DE TRAITEMENT EN FONCTION DU SEXE P= 0,04	29
TABLEAU 5 : REPARTITION DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET EN COURS DE TRAITEMENT EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON DES CRITERES DE DIS ET DE DIT SELON MAC DONALD 2010 (P<0,001)	30
TABLEAU 6 : REPARTITION DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE ET EN COURS DE TRAITEMENT EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON DES CRITERES DE DIS ET DE DIT SELON MAC DONALD 2017 (P<0,001).....	30
TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DE LEURS STATUTS TRAITES ET TRAITES HORS PERIODE	31
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DU STATUT TRAITÉ OU TRAITÉ HORS PERIODE PARMIS LES PATIENTS SEP RR REMPLISSANT LES CRITERES MAC DONALD 2010	31
TABLEAU 9 : TAUX ANNUALISE DE PUSSEES CHEZ LES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET NON TRAITÉS EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE DE SEP	32
TABLEAU 10 : NOMBRE DE DMT REÇUS EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE DE SEP CHEZ LES PATIENTS EN COURS DE TRAITEMENT ET TRAITES AVANT OU APRES LA PERIODE D'INTERET	33
TABLEAU 11 : CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT LA PERIODE D'INTERET ET NON TRAITES	34
TABLEAU 12 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS NON TRAITES.....	34
TABLEAU 13 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS TRAITES AVANT PERIODE D'INTERET.....	34
TABLEAU 14 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS TRAITES APRES PERIODE D'INTERET.....	35
TABLEAU 15 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS TRAITES.....	35
TABLEAU 16 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE.....	36
TABLEAU 17 : PROPORTION DE PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT OU APRES PERIODE D'INTERET ET TRAITES PARMIS LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE SEP (P<0,001).....	37
TABLEAU 18 : NOMBRE DE LESIONS T2 A L'IRM CEREBRALE EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE (P<0,001)	39

LISTE DES ABREVIATIONS

BOC : Bandes oligoclonales

CIS : Syndrome cliniquement isolé

DIS : Dissémination spatiale

DIT : Dissémination temporelle

DMT : Disease modifying therapies / traitements de fond

EDSS : Expanded Disability Status Scale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

RIS : Syndrome radiologiquement isolé

SEP : Sclérose en plaques

SEP PP : Sclérose en plaques primaire progressive

SEP RR : Sclérose en plaques rémittente-récurrente

SEP SP : Sclérose en plaques secondairement progressive

SNC : Système nerveux central

1. INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) d'étiologie inconnue mais dont l'origine est probablement multifactorielle (génétique, épigénétique et environnementale) (1).

1.1 *Epidémiologie*

Elle concerne environ 2.5 millions d'individus dans le monde. Elle touche le plus souvent les adultes jeunes avec un ratio de 3 femmes pour 1 homme. A l'heure actuelle, cette pathologie concerne environ 110.000 personnes en France. Sa prévalence en France est estimée à 150/100.000. Il s'agit de la première cause de handicap acquis chez le sujet jeune (2).

1.2 *Clinique*

1.2.1 *Eléments cliniques de base*

Les classifications évolutives de la SEP reposent sur la notion de poussée, de progression et d'activité.

Les symptômes cliniques sont très variables et dépendent de la localisation des plaques de démyélinisation.

1.2.1.1 *Poussée*

Elle correspond à l'apparition aiguë de nouveaux symptômes neurologiques ou la réapparition d'anciens symptômes en l'absence d'épisode infectieux ou de fièvre, et durant plus de 24 heures. Deux poussées doivent être séparées de 30 jours minimum (3).

1.2.1.2 *Progression*

La progression est définie par une augmentation d'un point d'EDSS (Expanded Disability Status Scale) persistante pendant au moins six mois pour les patients ayant un score EDSS inférieur à 5.5 ou une augmentation de 0,5 pour les patients présentant un score EDSS de 6 ou plus. (4) L'EDSS est un score

d'évaluation clinique de la SEP dont la version finale date de 1983. Il s'échelonne de 0 (normalité de l'examen neurologique) à 10 (décès).

1.2.1.3 *Activité*

Elle est définie par la survenue d'une poussée clinique ou par la présence d'un signe d'activité à l'IRM correspondant soit à la prise de contraste d'une lésion, soit à la majoration du nombre de lésions T2 FLAIR ou soit à un élargissement de lésions pré-existantes.

1.2.2 Phénotypes cliniques (Figure 5)

1.2.2.1 *Syndrome radiologiquement isolé (RIS)*

Il ne s'agit pas véritablement d'un phénotype clinique de SEP. Il correspond à la découverte fortuite de lésions IRM évoquant une démyélinisation. Les critères diagnostiques utilisés correspondent aux critères de Barkhof. (5). Le taux de conversion en syndrome cliniquement isolé (CIS) ou en SEP cliniquement définie est estimé à 30% avec un délai médian de 5,4 ans.(6)

1.2.2.2 *Syndrome cliniquement isolé (CIS)*

Il s'agit d'un premier événement clinique très évocateur d'une maladie démyélinisante du SNC mais qui n'a pas encore les critères nécessaires au diagnostic de SEP. 50 à 70 % des patients présentent des anomalies asymptomatiques de la SB en T2 à l'IRM cérébrale de base, correspondant à des lésions de démyélinisation. Le risque de conversion en SEP varie en fonction du nombre de lésions observées. (7)

1.2.2.3 *SEP récurrente-rémittente (SEP RR)*

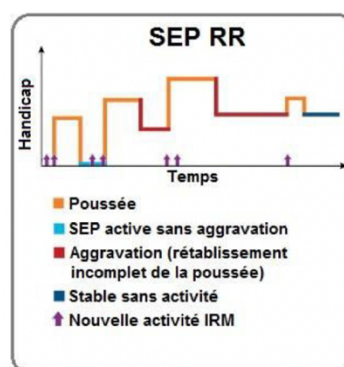


Figure 1 : FORME CLINIQUE SEP RR, D'APRES LUBLIN (8) ET MODIFIEE PAR NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY(9)

Elle débute vers 30 ans et concerne 85 % des patients. Elle se caractérise par une alternance de poussées et de périodes de stabilité clinique relative sans nouveaux symptômes neurologiques.

Les poussées correspondent à la traduction clinique d'une inflammation aiguë avec formation de plaques de démyélinisation. Leur survenue est souvent favorisée par la présence d'un facteur déclenchant (infection, stress). Les infections des voies respiratoires et digestives sont le plus souvent concernées. (10)
Le rétablissement des symptômes pendant la phase rémittente suggère une remyélinisation, qui est plus active pendant la phase inflammatoire précoce de la SEP. (11)

Les symptômes rencontrés lors des premières poussées impliquent le plus souvent la moelle épinière (myélite transverse) et la vision (névrite optique rétrobulbaire). L'atteinte initiale peut également concerner le tronc cérébral, le cervelet et les hémisphères cérébraux.

La présence de poussées dans les deux premières années suivant l'apparition de la maladie semble favoriser la transformation de la maladie en forme secondairement progressive. (12)

1.2.2.4 SEP secondairement progressive (SEP SP)

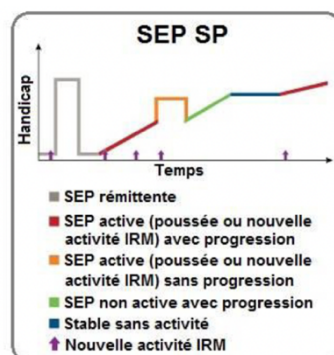


Figure 2 : FORME CLINIQUE SEP SP, D'APRES LUBLIN (8) ET MODIFIEE PAR NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY (9)

Elle correspond à l'évolution tardive de la forme précédente, une phase de progression succédant à la phase rémittente. Elle peut toucher en théorie tous les patients initialement rémittents, après une période plus ou moins longue de 19 ans en moyenne. (13)

L'âge plus élevé et le sexe masculin au début de la SEP RR sont associés à un risque de transformation plus élevé en SEP SP, bien que pas de manière constante dans toutes les études.

Les symptômes en relation avec une atteinte de la moelle épinière ainsi qu'une récupération clinique incomplète après une poussée réduisent le délai de conversion des SEP RR en SEP SP (13).

À ce jour, il n'existe pas de marqueurs radiologiques ou immunologiques de la progression, qui est estimée sur des bases cliniques sur une période d'au moins 6 à 12 mois.

Les formes progressives sont dominées par des tableaux de paraparésies spastiques.

1.2.2.5 SEP progressive primaire (SEP PP) (15%)

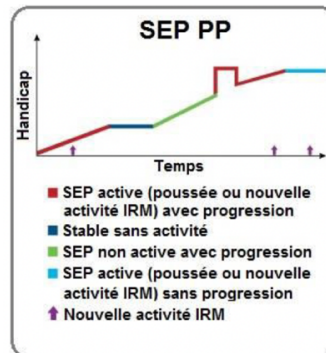


Figure 3 : FORME CLINIQUE SEP PP, D'APRES LUBLIN (8) ET MODIFIEE PAR NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY (9)

Cette forme est plus grave et débute en moyenne un peu plus tardivement vers 40 ans. C'est une forme progressive d'emblée, où la progression est présente dès le début sans poussée préalable.

L'évolution du handicap est variable selon les individus avec possibilité de poussées surajoutées au cours de l'évolution.

10 % des RIS aboutissent à une SEP PP. Le handicap évolue souvent de manière insidieuse. Ceci est probablement lié à la présence de lésions de la SB du SNC cliniquement silencieuses initialement.(14)

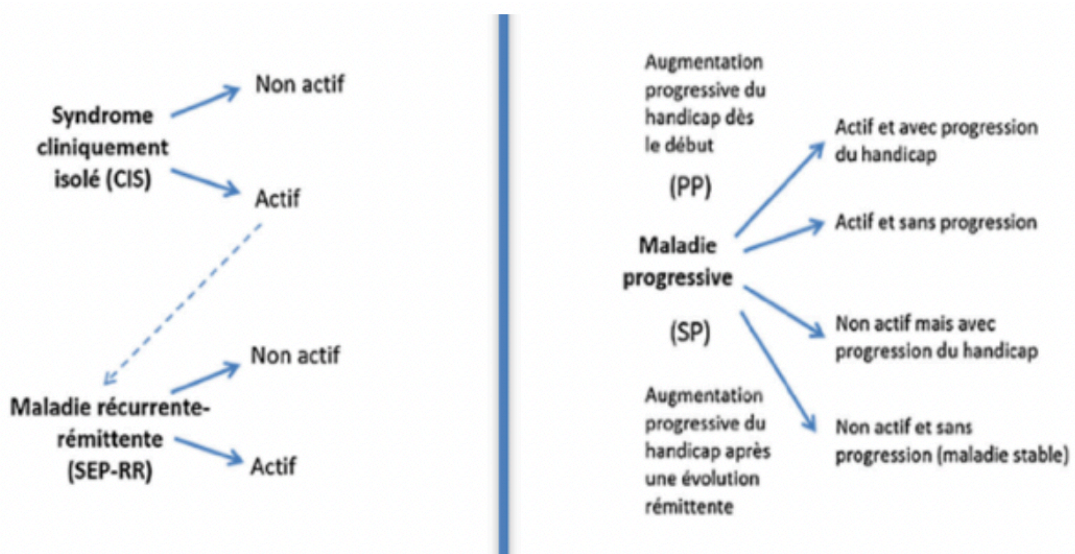


Figure 4 : PHENOTYPES CLINIQUES DE SEP, D'APRES LUBLIN (8)

1.3 Diagnostic

1.3.1 Principes généraux

A partir de 2001, les critères de Mac Donald deviennent la référence internationale en matière de diagnostic de SEP et bénéficient d'une réactualisation régulière. Le début de leur mise en application est concomitant de l'apparition de l'IRM dans l'arsenal diagnostique. Elle permet d'obtenir un diagnostic plus précoce de sclérose en plaques.

Ils reposent sur les principes de dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT).

1.3.2 Critères Mac Donald 2010 (15)

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'au moins 1 lésion	DIS démontrée par une autre poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par l'IRM (lésions dans ≥ 2 localisations sur 4 parmi : périventriculaire, juxtacortical, sous-tentorial et médullaire)
≥ 1 poussée clinique et preuve clinique objective d'au moins 2 lésions	DIT démontrée par une autre poussée clinique ou par IRM (prise de contraste à l'IRM ou nouvelle lésion T2 FLAIR)
≥ 1 poussée clinique et preuve clinique objective d'au moins 1 lésion	DIS démontrée par une autre poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par l'IRM DIT démontrée par une autre poussée clinique ou par IRM

Symptômes neurologiques d'aggravation progressive	Progression des symptômes sur 1 an et 2 critères parmi les 3 suivants : - DIS démontrée par ≥ 1 lésion T2 dans un des territoires caractéristiques de la SEP - DIS démontrée par ≥ 2 lésions T2 médullaires - Présence de BOC dans le LCR
---	--

Tableau 1: CRITERES MAC DONALD 2010, LES DIFFERENTES SITUATIONS RENCONTREES D'APRES THOMPSON (16)

1.3.3 Critères Mac Donald 2017 (16)

Plusieurs modifications ont été apportées aux critères de Mac Donald 2010 et permettent de les simplifier. Dorénavant, chez un patient présentant les critères de DIS, la présence de *BOC* permet de remplir les critères de DIT. Il a d'ailleurs été démontré que la présence de plus de 2 *BOC* dans le LCR est un marqueur plus fiable d'inflammation du SNC que l'élévation de l'index IgG (17).

Les *lésions symptomatiques du tronc cérébral et de la moelle* sont prises en compte dans les critères de DIS.

Les *lésions corticales* peuvent être comptabilisées dans les critères de DIS.

Pour les *formes progressives* de SEP, les lésions symptomatiques et les lésions corticales sont également prises en compte.

1.4 Traitements de fond (*disease modifying therapies*)

Ils permettent de réduire variablement la fréquence des poussées et la progression du handicap.

Ils sont introduits dans le but d'obtenir une SEP sans signe d'activité, correspondant au statut NEDA (No Evidence of Disease Activity). (18)

Les principaux traitements de fond utilisés dans la SEP sont présentés ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive.

1.4.1.1 Traitements de fond dits de « faible intensité »

L'interféron bêta est le premier traitement de fond de la sclérose en plaques, commercialisé en 1993.

L'acétate de glatiramère par voie sous-cutanée est mis sur le marché quelques années plus tard.

En 2012, le tériflunomide devient le premier traitement de fond per os commercialisé dans la SEP.

En 2013, le diméthylfumarate est le deuxième traitement de fond per os commercialisé dans la SEP.

Toutes ces thérapeutiques sont indiquées dans les SEP récurrentes, correspondant aux SEP RR et SEP SP avec poussées.

1.4.1.2 Traitements de fond dits de « forte intensité »

La mitoxantrone, agent immunosuppresseur déjà utilisé en onco-hématologie, devient en 2003 le premier traitement de fond de « forte intensité » à obtenir son AMM dans la sclérose en plaques.

Le natalizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-intégrines, est commercialisé en 2006. Il s'utilise également en perfusions intraveineuses mensuelles.

Le fingolimod, inhibiteur de la sphingosine-1-phosphate, est le premier traitement immunosuppresseur per os commercialisé en 2010 dans le traitement de la SEP.

Ces thérapeutiques sont actuellement indiquées uniquement dans les SEP récurrentes actives.

En plus de la mitoxantrone, l'alemtuzumab, et la cladribine sont considérés comme des traitements d'induction dans la SEP en permettant d'obtenir un effet immunosuppresseur puissant en début de maladie.

(19) Ils sont indiqués chez les patients présentant une SEP RR très active.

L'ocrelizumab, anticorps monoclonal anti CD20 ciblant les LB, a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en juillet 2018 dans l'indication SEP RR en démontrant sa supériorité par rapport à l'interféron bêta. (20) Ce traitement a aussi obtenu l'AMM pour les formes SEP PP à un stade précoce en démontrant une réduction significative, mais modérée, sur la progression du handicap à 2 ans par rapport à un placebo, surtout chez les patients présentant une activité inflammatoire à l'IRM. (21)

Cependant, ce traitement a été déremboursé dans cette indication devant un service médical rendu jugé insuffisant.

Il s'agit à l'heure actuelle du seul traitement ayant une AMM dans la SEP progressive. Ce traitement est également utilisé dans les SEP récurrentes actives.

1.4.1.3 Traitements hors AMM

Leur prescription dans l'indication « SEP » est évaluée au cas par cas. Ce sont principalement l'azathioprine (AZT), le rituximab (RTX) et le cyclophosphamide (CP) surtout utilisés dans les formes progressives.

1.5 Problématique

Parallèlement au processus inflammatoire aigu impliqué dans la survenue des poussées cliniques dans la SEP et corrélé à l'observation de lésions démyélinisantes focales à l'IRM, il existerait un processus inflammatoire plus diffus dans le SNC à l'origine d'une neurodégénérescence axonale évoluant lentement, se traduisant par une atrophie cérébrale à l'IRM et directement responsable de l'accumulation du handicap. (12)

Les thérapeutiques immuno-actives demeurent plus efficaces pour ralentir la progression clinique dans les SEP récurrentes, formes cliniques au cours desquelles le processus inflammatoire aigu et local est prédominant. A contrario, le processus d'inflammation diffuse évoluant à bas-bruit semble prépondérant dans les formes progressives, ce qui pourrait expliquer la faible efficacité des thérapeutiques immuno-actives dans l'accumulation du handicap pour ces formes cliniques. (22)

De ce fait, le handicap est observé plus précocement dans les formes progressives d'emblée que dans les formes récurrentes. En revanche, à partir d'un score EDSS à 3-4, la vitesse d'accumulation de handicap semble similaire entre les deux formes cliniques et n'est pas influencée par la survenue de poussées cliniques. (23)

Il faut donc utiliser des traitements immuno-actifs de manière précoce, tant qu'il persiste une inflammation, avant l'atteinte de l'EDSS 3-4, puisqu'une fois ce handicap atteint l'évolution de la maladie paraît comparable entre les patients. (24)

Les informations issues du registre *Big Multiple Sclerosis Data* - qui collige les données de patients français (OFSEP), italiens, suédois et danois – indiquent notamment que le moment optimal pour débiter les DMT dans les formes RR se situe dans les six premiers mois après la première manifestation clinique de la maladie. (25)

Ainsi, la stratégie thérapeutique actuelle est de traiter précocement les patients atteints de SEP, dès la première poussée. En effet, la présence d'une seule poussée dans les 5 premières années d'évolution de SEP et l'obtention d'un score EDSS inférieur à 2 à 5 ans ou 3 à 10 ans augmentent la probabilité de maintenir le score EDSS inférieur à 3-4 dans les dix années suivantes. (26)

En France, le neurologue dispose d'un large choix de traitements pris en charge dans leur intégralité par la Sécurité Sociale. Malgré tout, un certain nombre de patients n'est pas traité. L'adhésion au traitement a été étudiée à plusieurs reprises. (27) A l'inverse, il existe peu de données concernant les patients SEP non traités.

Une première étude réalisée à l'aide de la base de données nationale EDMUS dont l'objectif était d'étudier la proportion de patients SEP non traités vus en consultation entre juin 2016 et juin 2017 a révélé qu'environ 31 % des patients suivis en centre expert ne recevaient pas de traitement de fond, dont 15% parmi les formes SEP RR alors que le panel thérapeutique est large dans cette forme clinique. (28)

Entre temps, les critères Mac Donald de SEP ont été mis à jour en 2017. Les anciens critères de 2010 ont été simplifiés et prennent notamment en compte la présence de BOC pour définir la dissémination temporelle et les lésions symptomatiques et corticales pour définir la dissémination spatiale. La sensibilité de ces nouveaux critères étant améliorée, les critères Mac Donald 2017 permettent un diagnostic plus précoce de la maladie (16).

De plus, la palette thérapeutique dans la SEP s'accroît constamment (29). L'ocrelizumab est d'ailleurs devenu le premier traitement à obtenir son AMM en 2018 dans l'indication SEP PP en plus de son indication dans les SEP récurrentes actives (RR, SP avec poussées). Par ailleurs, la cladribine possède une AMM dans l'indication « SEP récurrente très active » depuis 2018 également.

L'étude NODIMS-2 propose d'étudier la prévalence des patients SEP non traités depuis la mise en application des nouveaux critères Mac Donald 2017 et la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques comme l'ocrelizumab.

1.6 Objectifs

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la prévalence de patients non traités depuis la mise en application des nouveaux critères Mac Donald 2017 et la mise sur le marché de nouvelles molécules comme l'ocrelizumab, à partir de la cohorte nationale OFSEP.

Les objectifs secondaires sont de :

- comparer les caractéristiques démographiques (âge, sexe, pays de naissance, lieu de prise en charge), cliniques (forme évolutive, durée d'évolution, nombre de poussées sur les 2 années précédentes, EDSS, traitements de fond reçus antérieurement et la raison de leur arrêt) et radiologiques (existence d'une prise de contraste ou d'une évolution de la charge lésionnelle T2 sur une IRM réalisée dans les 24 mois précédents) des patients traités versus non traités afin de définir le profil des patients non traités depuis la mise en application des nouveaux critères Mac Donald 2017.
- comparer l'évolution de cette prévalence par rapport à celle observée lors de la première étude sur les données obtenues 2 ans plus tôt.

2 METHODE

2.1 *Design de l'étude*

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et transversale sur une période d'intérêt d'un an, dont le but est de déterminer la proportion de patients SEP non traités sur cette période. La première consultation survenant durant la période d'intérêt (15/12/2018 au 15/12/2019) a été prise en compte. L'existence d'un traitement de fond mis en place dans les 6 mois après la consultation index a été prise en compte pour obtenir une approximation du nombre de patients non traités à un instant t mais en attente de traitement. Les données de l'extraction de la base EDMUS du 15/06/2021 ont été utilisées pour permettre de disposer d'un recul minimal de 18 mois avec remplissage optimal de la base par rapport à la consultation index.

2.2 *Population étudiée*

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être atteints d'une SEP, peu importe la forme clinique, avoir été vus en consultation spécialisée au moins une fois entre le 15/12/2018 et le 14/12/2019 inclus, être âgés d'au moins 18 ans. La fiche de renseignements cliniques devait avoir été correctement remplie par le praticien.

Les patients présentant une maladie du spectre NMO, un CIS ou âgés de moins de 18 étaient exclus de l'étude.

2.3 *Critères de jugement*

2.3.1 Critère principal d'évaluation

Utilisation ou non d'un traitement de fond lors de la première consultation survenue pendant la période d'observation.

2.3.2 Critères de jugement secondaires

1) Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques des patients avec ou sans traitement

Caractéristiques démographiques : âge, sexe

Caractéristiques cliniques : durée d'évolution de la maladie, forme clinique, EDSS, nombre de poussées durant les 2 années précédentes, existence d'au moins une poussée avec atteinte motrice, traitement par corticothérapie en cas de poussée.

Caractéristiques radiologiques : nombre de lésions, prise de contraste ou non sur la dernière IRM cérébrale disponible (2 ans maximum par rapport à la consultation)

2) Comparaison de la prévalence par rapport à celle observée lors de la première étude sur les données obtenues 2 ans plus tôt

2.4 Déroulement de l'étude

2.4.1 Paramètres cliniques recueillis

1) Données personnelles : âge, sexe

2) Données sur la maladie : date du diagnostic, durée d'évolution de la maladie, forme de SEP : RR, SP ou PP, nombre de poussées totales (chiffre brut et traité de façon binaire : 1 vs ≥ 2), date de la dernière poussée, traitement par corticothérapie ou pas de traitement en cas de poussée, niveau de handicap irréversible, existence de BOC dans le LCR, EDSS lors de la consultation d'évaluation sur la période.

3) Données cliniques

4) Historique des traitements de fond antérieurs : liste des DMT utilisés antérieurement.

5) Date d'arrêt de ces traitements et motif d'arrêt.

2.4.2 Paramètres de l'IRM cérébrale

Date de la dernière IRM cérébrale

Evolution de la charge lésionnelle ou prise de contraste

Evolution comparativement à la précédente IRM cérébrale

2.5 *Statistiques*

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata. Les données sont décrites par des fréquences et pourcentages pour les critères catégoriels et par des moyennes plus ou moins écart types pour les critères quantitatifs. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide des tests Chi2, t test, ANOVA et Kruskal Wallis. Une régression logistique multinomiale a été utilisée pour effectuer les analyses multivariées. Tous les tests étaient bilatéraux et une p-value < 5% était considérée comme statistiquement significative.

3 RESULTATS

3.1 Population générale

Entre le 15/06/2018 et le 14/06/2019, parmi les patients enregistrés dans la base EDMUS, 24822 patients ont été vus au moins une fois en consultation spécialisée pour prise en charge de SEP. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus sont résumées dans le tableau 2.

	Population globale (N=24822)
Caractéristiques démographiques	
Femmes, n (%)	17683 (71,2 %)
Age au diagnostic de la maladie (en années)	33,0 ± 10,8
Age à la consultation sur période d'intérêt (en années)	47,4 ± 13,3
Caractéristiques cliniques	
Durée d'évolution de la maladie (en années)	14,4 ± 10,5
Formes cliniques, n (%) :	
RR avec au moins 2 poussées	14023 (56,5)
RR avec une seule poussée	3694 (14,9)
SP	4516 (18,2)
- Sans poussée	1772 (7,1)
- Avec poussée	2744 (11,1)
PP	2589 (10,4)
- Sans poussée	1487 (6,0)
- Avec poussée initiale	159 (0,6)
- Avec poussées	943 (3,8)
EDSS (moyenne)	3,2 ± 2,4

Tableau 2 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE LA POPULATION GLOBALE

La plupart des patients étaient des femmes et présentaient une forme RR.

La répartition des DMT en cours ou le plus récemment reçus est présentée en figure 4 (données disponibles pour 21721 patients).

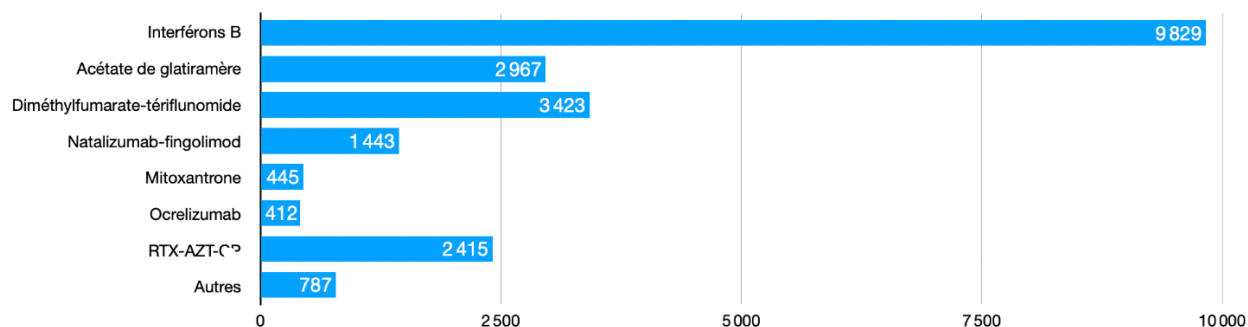


Figure 5 : FREQUENCE DES DMT EN COURS OU LE PLUS RECEMMENT REÇUS

La plupart des patients en cours de traitement ou traités hors période recevait donc des DMT dits de « faible intensité ».

La répartition des patients traités et non traités est présentée en figure 6.

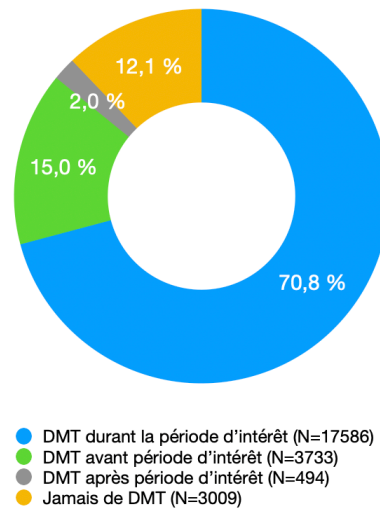


Figure 6 : REPARTITION DES PATIENTS TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET NON TRAITES $p < 0,001$

Dans notre étude, environ trois quarts des patients recevaient un DMT au cours de la période d'intérêt. Un huitième des patients n'avaient jamais reçu de DMT. La plupart des patients inclus dans l'étude étaient donc en cours de traitement ou avaient été traités antérieurement.

3.2 DMT

3.2.1 Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients non traités, traités avant période d'intérêt, après période d'intérêt et en cours de traitement sont résumées dans le tableau 3.

	Non traités (N=3009)	Traités avant période d'intérêt (N=3733)	Traités après période d'intérêt (N=494)	Traités (N=17586)
Caractéristiques démographiques				
Femmes, n (%) $p=0,04$	2081 (69,0)	2641 (70,9)	357 (72,3)	12604 (71,7)
Age au diagnostic de la maladie (en années) $p < 0,001$	38,5 ± 12,3	34,4 ± 10,8	34,1 ± 10,9	31,8 ± 10,2

Caractéristiques cliniques				
Durée d'évolution de la maladie (en années) $p < 0,001$	13,7 ± 13,2	22,8 ± 11,0	9,3 ± 8,9	12,9 ± 9,3
Formes cliniques, n (%) $p < 0,001$				
RR avec au moins 2 poussées	875 (29,1)	1089 (29,2)	187 (37,9)	11872 (67,5)
RR avec une seule poussée	992 (33,0)	141 (3,8)	149 (30,2)	2412 (13,7)
SP	428 (14,2)	1759 (47,1)	90 (18,2)	2239 (12,7)
- Sans poussée	202 (6,7)	631 (16,9)	38 (7,7)	901 (5,1)
- Avec poussées	228 (7,5)	1128 (30,2)	52 (10,5)	1338 (7,6)
PP	714 (23,7)	744 (19,9)	68 (13,8)	1063 (6,0)
- Sans poussée	483 (16,1)	360 (9,6)	45 (9,1)	599 (3,4)
- Avec poussée initiale	48 (1,6)	40 (1,1)	5 (1,0)	66 (0,4)
- Avec poussées	183 (6,1)	344 (9,2)	18 (3,6)	398 (2,3)
EDSS (moyenne) $p < 0,001$	3,0 ± 2,5	5,2 ± 2,4	3,1 ± 2,3	2,8 ± 2,2

Tableau 3 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET EN COURS DE TRAITEMENT

3.2.2 Sexe des patients

Les taux de patients non traités, traités avant période d'intérêt, après période d'intérêt et en cours de traitement ont été étudiés en fonction du sexe des patients.

	Non traités (N=3009)	Traités avant période (N=3733)	Traités après période (N=494)	Traités (N=17586)
Femmes (%)	2081 (11,8)	2641 (14,9)	357 (2,02)	12604 (71,3)
Hommes (%)	928 (13,0)	1092 (15,3)	137 (1,92)	4982 (69,8)

Tableau 4 : PROPORTION DE PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET EN COURS DE TRAITEMENT EN FONCTION DU SEXE $p = 0,04$

La proportion de patients traités était plus élevée chez les femmes alors que celle des patients non traités l'était chez les hommes.

3.2.3 Critères diagnostiques

Les performances diagnostiques des critères Mac Donald 2010 et 2017 ont été comparées au sein de notre population à la fin du suivi en vérifiant si les critères de DIS et de DIT étaient bien remplis avec les données disponibles au sein de la base de données EDMUS. Les résultats sont présentés dans la figure 7.

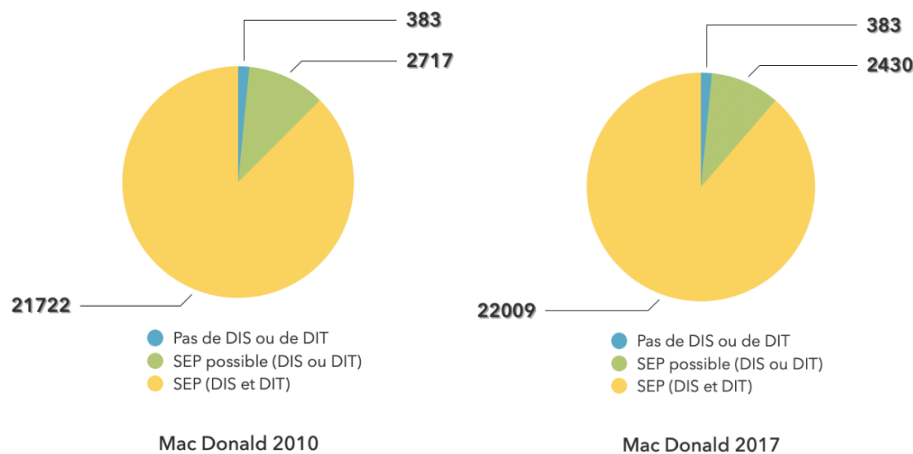


Figure 7 : COMPARAISON DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES CRITERES MAC DONALD 2010 ET 2017 AU SEIN DE NOTRE POPULATION A LA FIN DU SUIVI

Du fait d’une meilleure sensibilité des derniers critères diagnostiques, le nombre de patients remplissant les critères de DIS et de DIT était plus important avec les critères de 2017 qu’avec ceux de 2010.

La répartition des patients non traités, traités avant ou après période d’intérêt et actuellement traités en fonction de la présence ou non des critères de DIS et de DIT déterminés en fonction des données disponibles sur la base de données EDMUS est présentée dans les tableaux 6 (critères Mac Donald 2010) et 7 (critères Mac Donald 2017).

	Non traités (N=3009)	Traités avant période (N=3733)	Traités après période (N=494)	Traités (N=17586)
Pas de DIS ou de DIT (%)	215 (7,2)	16 (0,4)	3 (0,6)	149 (0,9)
SEP possible (DIS ou DIT) (%)	781 (26,0)	539 (14,4)	55 (11,13)	1342 (7,6)
SEP (DIS et DIT) (%)	2013 (66,9)	3178 (85,1)	436 (88,26)	16095 (91,5)

Tableau 5 : REPARTITION DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D’INTERET ET EN COURS DE TRAITEMENT EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON DES CRITERES DE DIS ET DE DIT SELON MAC DONALD 2010 ($p < 0,001$)

	Non traités (N=3009)	Traités avant période (N=3733)	Traités après période (N=494)	Traités (N=17586)
Pas de DIS ou de DIT (%)	215 (7,2)	16 (0,4)	3 (0,6)	149 (0,9)
SEP possible (DIS ou DIT) (%)	701 (23,3)	549 (14,7)	43 (8,7)	1137 (6,5)
SEP (DIS et DIT) (%)	2093 (69,6)	3168 (84,9)	448 (90,7)	16300 (92,7)

Tableau 6 : REPARTITION DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE ET EN COURS DE TRAITEMENT EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON DES CRITERES DE DIS ET DE DIT SELON MAC DONALD 2017 ($p < 0,001$)

Nous pouvons remarquer que la proportion de patients présentant un diagnostic de SEP semblait plus élevée parmi les patients non traités, traités après période d'intérêt et en cours de traitement lors de l'application des critères Mac Donald 2017. De manière contre-intuitive, il existe une réduction du nombre de patients SEP parmi les patients traités avant la période d'intérêt lors de l'application des nouveaux critères Mac Donald, en lien probable avec l'existence de données manquantes.

3.2.4 Analyse parmi les patients traités ou traités hors période (avant ou après la période d'intérêt)

3.2.4.1 Généralités

	Traités hors période (N=4227)	Traités (N=17586)
Caractéristiques cliniques		
Durée d'évolution de la maladie (en années) $p<0,001$	21,2 ± 11,6	12,9 ± 9,3
Durée totale de traitement par DMT $p<0,001$	6,3 ± 5,9	7,3 ± 5,9
Ratio durée de traitement/durée de SEP $p<0,001$	0,6 ± 5,0	0,7 ± 2,0
Délai entre début de la maladie et introduction des DMT $p<0,001$	7,6 ± 8,0	4,6 ± 6,3

Tableau 7 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DE LEURS STATUTS TRAITES ET TRAITES HORS PERIODE

3.2.4.2 Patients SEP RR avec au moins 2 poussées et critères de Mac Donald 2010 remplis à la fin du suivi (N=13132)

	Traités hors période (N=1260)	Traités (N=11872)
Caractéristiques démographiques		
Femmes, % $p<0,001$	80,8	75,0
Age au diagnostic de la maladie (en années) $p<0,001$	31,6 ± 0,3	30,2 ± 0,09
Caractéristiques cliniques		
Durée d'évolution de la maladie $p<0,001$	17,4 ± 10,0	13,0 ± 8,4
EDSS* $p<0,001$	2,6 ± 0,06	2,3 ± 0,02
Taux de patients avec au moins 1 poussée dans les 2 ans, %	24,1	35,2

Tableau 8 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DU STATUT TRAITÉ OU TRAITÉ HORS PÉRIODE PARMI LES PATIENTS SEP RR REMPLISSANT LES CRITÈRES MAC DONALD 2010

* : données manquantes concernant 548 patients

3.2.5 Taux annualisé de poussées dans les deux ans précédant la période d'intérêt

	Non traités (N=3009)	Traités avant période (N=3733)	Traités après période (N=494)	Traités (N=17586)
RR avec une seule poussée $p<0,001$	0,31 ± 0,46	0,06 ± 0,23	0,28 ± 0,45	0,31 ± 0,46
SP $p<0,001$	0,15 ± 0,39	0,12 ± 0,38	0,3 ± 0,6	0,36 ± 0,66
PP $p<0,001$	0,11 ± 0,35	0,07 ± 0,30	0,22 ± 0,54	0,17 ± 0,45

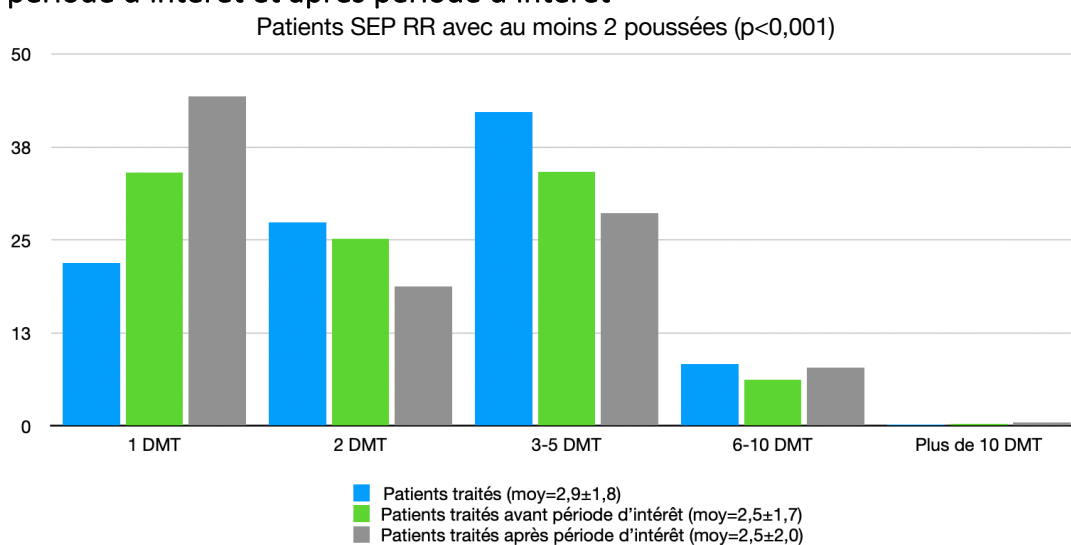
Tableau 9 : TAUX ANNUALISE DE POUSSEES CHEZ LES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT ET APRES PERIODE D'INTERET ET NON TRAITÉS EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE DE SEP

Parmi les patients suivis pour une SEP RR avec poussée unique, l'évènement clinique initial était survenu moins fréquemment dans les deux ans précédant la période d'intérêt chez les patients traités avant période d'intérêt par rapport aux patients des autres groupes.

Parmi les patients présentant une SEP SP, le taux annualisé de poussées était significativement plus élevé parmi les patients traités et traités après période d'intérêt que dans les deux autres groupes.

Parmi les patients suivis pour une SEP PP, le taux annualisé de poussées était significativement plus faible parmi les patients traités avant période d'intérêt et non traités.

3.2.6 Nombre total de DMT reçus chez les patients en cours de traitement, traités avant période d'intérêt et après période d'intérêt



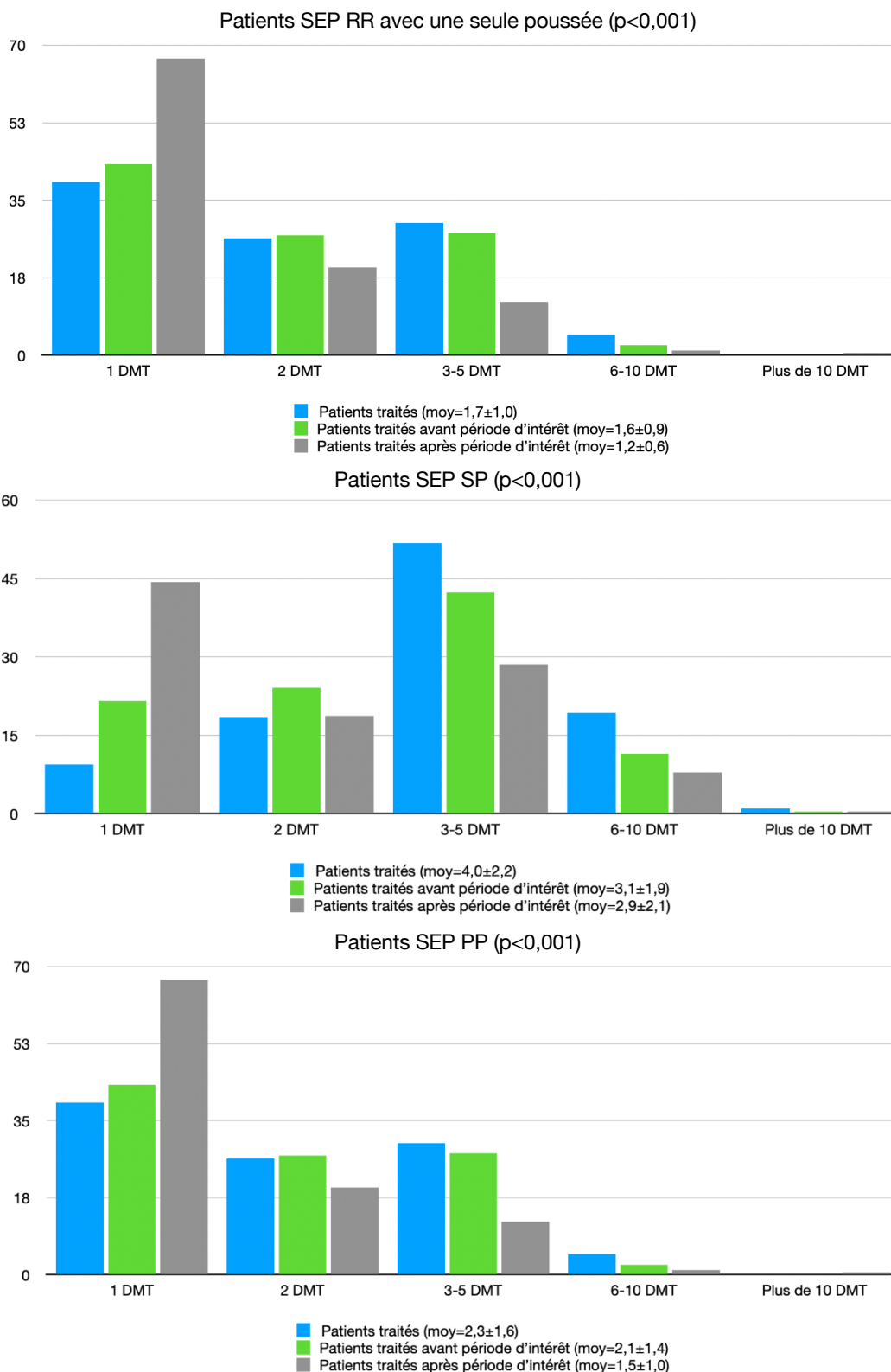


Tableau 10 : NOMBRE DE DMT REÇUS EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE DE SEP CHEZ LES PATIENTS EN COURS DE TRAITEMENT ET TRAITES AVANT OU APRES LA PERIODE D'INTERET

Le nombre moyen de DMT reçus apparaissait comme plus élevé parmi les patients traités par rapport aux patients traités avant période d'intérêt. Le nombre moyen de DMT reçus était le plus faible chez les patients traités après la période d'intérêt.

3.2.7 IRM cérébrale

Les données concernant la réalisation d'une IRM cérébrale étaient disponibles pour 19614 patients.

L'IRM cérébrale ayant révélé le plus de lésions a été prise en compte.

	Patients non traités (N=2250)	Patients traités avant période d'intérêt (N=2083)	Patients traités (N=15281)
Lésions T2 IRM cérébrale (%)			
- Aucune donnée disponible	434 (19,2)	376 (18,1)	2314 (15,1)
- Aucune lésion T2	204 (9,1)	16 (0,7)	102 (0,7)
- Moins de 9 lésions	417 (18,5)	120 (5,8)	1251 (8,2)
- Au moins 9 lésions	1195 (53,1)	1571 (75,4)	11614 (76,0)
Prises de contraste (%)			
- Absence	1055 (46,9)	512 (24,6)	3667 (24,0)
- Présence	1195 (53,1)	1571 (75,4)	11614 (76,0)

Tableau 11 : CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES DES PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT LA PERIODE D'INTERET ET NON TRAITES

3.2.8 Analyse multivariée

	Odds Ratio	p value	Intervalle de confiance à 95 %
Durée de la maladie	1,06	<0,001	1,05 ; 1,06
Âge de début de la maladie	1,05	<0,001	1,04 ; 1,05
Sexe	0,92	0,04	0,84 ; 1,00
RR avec une seule poussée	7,57	<0,001	6,74 ; 8,50
SP	1,50	<0,001	1,31 ; 1,71
PP	5,61	<0,001	4,92 ; 6,38

Tableau 12 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS NON TRAITES

	Odds Ratio	p value	Intervalle de confiance à 95 %
Durée de la maladie	1,08	<0,001	1,07 ; 1,08
Âge de début de la maladie	1,04	<0,001	1,03 ; 1,04
Sexe	0,84	<0,001	0,77 ; 0,92
RR avec une seule poussée	1,14	0,19	0,94 ; 1,4
SP	4,03	<0,001	3,65 ; 4,45
PP	5,51	<0,001	4,84 ; 6,26

Tableau 13 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS TRAITES AVANT PERIODE D'INTERET

Le sexe masculin était prédictif de traitement avant période d'intérêt et de non-traitement. Le fait d'avoir une SEP RR avec poussée unique n'était pas prédictif de traitement avant la période d'intérêt.

	Odds Ratio	p value	Intervalle de confiance à 95 %
Durée de la maladie	0,98	0,01	0,97 ; 1,0
Âge de début de la maladie	1,0	<0,001	0,99 ; 1,01
Sexe	0,84	0,07	0,70 ; 1,02
RR avec une seule poussée	3,39	<0,001	2,69 ; 4,27
SP	4,11	<0,001	3,20 ; 5,27
PP	5,17	<0,001	3,91 ; 6,85

Tableau 14 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS TRAITES APRES PERIODE D'INTERET

Le sexe n'était pas prédictif de traitement après la période d'intérêt.

	Odds Ratio	p value	Intervalle de confiance à 95 %
Durée de la maladie	0,93	<0,001	0,93 ; 0,94
Âge de début de la maladie	0,97	<0,001	0,96 ; 0,97
Sexe	1,19	<0,001	1,1 ; 1,29
RR avec une seule poussée	0,52	<0,001	0,45 ; 0,60
SP	0,25	<0,001	0,23 ; 0,28
PP	0,18	<0,001	0,16 ; 0,21

Tableau 15 : ANALYSE MULTIVARIEE CHEZ LES PATIENTS TRAITES

Parmi les patients traités, le sexe féminin était prédictif de traitement, alors que la longue durée de la maladie, l'âge avancé et les formes cliniques RR avec une seule poussée, SEP SP et PP étaient plutôt des facteurs de non-traitement.

3.3 Formes cliniques de SEP

3.3.1 Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients en fonction de la forme clinique sont résumées dans le tableau 8.

	RR avec au moins 2 poussées (N=14023)	RR avec 1 seule poussée (N=3694)	SP (N=4516)	PP (N=2589)
Caractéristiques démographiques				
Femmes (%)	75,7	69,8	68,1	54,6
Age au diagnostic de la maladie (en années)	30,5 ± 9,6	36,0 ± 10,8	32,3 ± 9,9	43,8 ± 10,9
Age à la consultation sur période d'intérêt (en années)	44,1 ± 10,9	40,4 ± 11,9	57,2 ± 10,7	58,1 ± 11,2
Caractéristiques cliniques				
Durée d'évolution de la maladie (en années)	13,6 ± 8,9	4,5 ± 5,7	24,9 ± 10,6	14,4 ± 9,5
Taux annualisé de poussées (2 dernières années)	0,3 ± 0,4	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,2
EDSS (moyenne)	2,3 ± 1,7	1,4 ± 1,5	6,0 ± 1,5	5,7 ± 1,6

Tableau 16 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE

Les patients des groupes SEP SP et PP étaient plus âgés que ceux des deux autres groupes lors de la consultation index. La durée d'évolution de la maladie était plus longue pour les formes SP que pour les autres formes cliniques. De même, la sévérité clinique évaluée par le score EDSS était globalement plus importante dans les groupes SP et PP.

3.3.2 DMT

3.3.2.1 Généralités

Les proportions de patients non traités, traités hors période et traités parmi les différentes formes cliniques sont présentées dans le tableau 9.

	RR avec au moins 2 poussées (N=14023)	RR avec 1 poussée (N=3694)	SP (N=4516)	PP (N=2589)
Patients traités (%)	11872 (84,7)	2412 (65,3)	2239 (49,6)	1063 (41,1)
Patients traités avant période (%)	1089 (7,8)	141 (3,8)	1759 (39,0)	744 (28,7)
Patients traités après période (%)	187 (1,3)	149 (4,0)	90 (2,0)	68 (2,6)
Patients non traités (%)	875 (6,2)	992 (26,9)	428 (9,5)	714 (27,6)

Tableau 17 : PROPORTION DE PATIENTS NON TRAITES, TRAITES AVANT OU APRES PERIODE D'INTERET ET TRAITES PARMIS LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE SEP ($p < 0,001$)

Les proportions de patients traités au cours de la période d'étude étaient les plus élevées chez les patients présentant une SEP RR. La proportion de patients jamais traités était la plus élevée chez les SEP PP et les SEP RR avec une seule poussée. La proportion de patients traités avant la période d'intérêt était la plus élevée chez les SEP SP.

3.3.2.2 Analyse en sous-groupe

a. Forme RR avec au moins 2 poussées cliniques

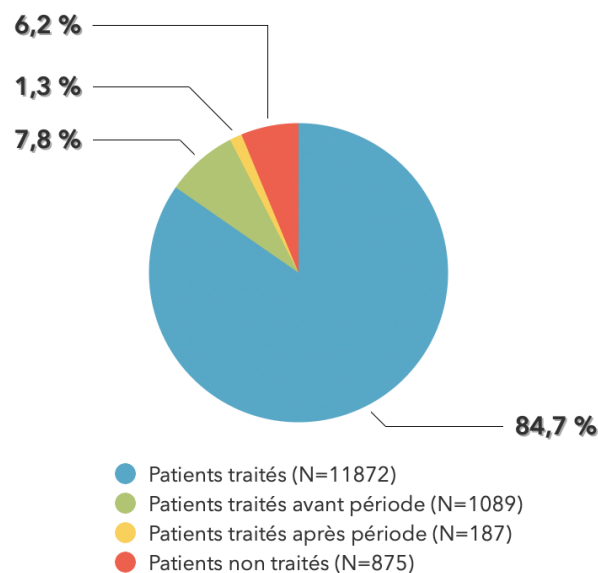


Figure 8 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP RR AVEC AU MOINS 2 POUSSÉES (N=14023)

Plus de quatre patients sur cinq étaient traités au cours de la période d'intérêt.

b. Forme RR avec 1 seule poussée clinique

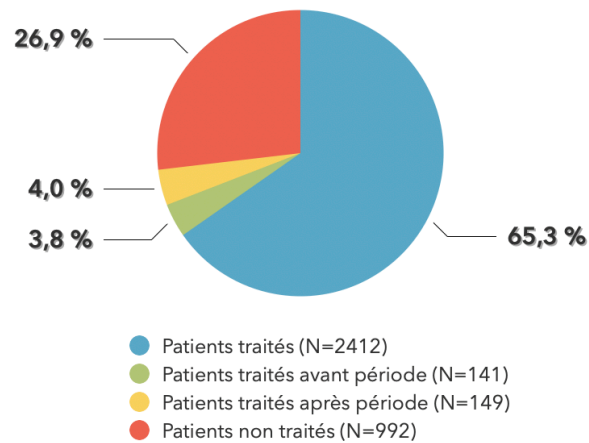


Figure 9 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP RR AVEC UNE SEULE POUSSEE CLINIQUE (N=3694)

Environ deux tiers des patients étaient traités au cours de la période d'intérêt.

c. Forme SP

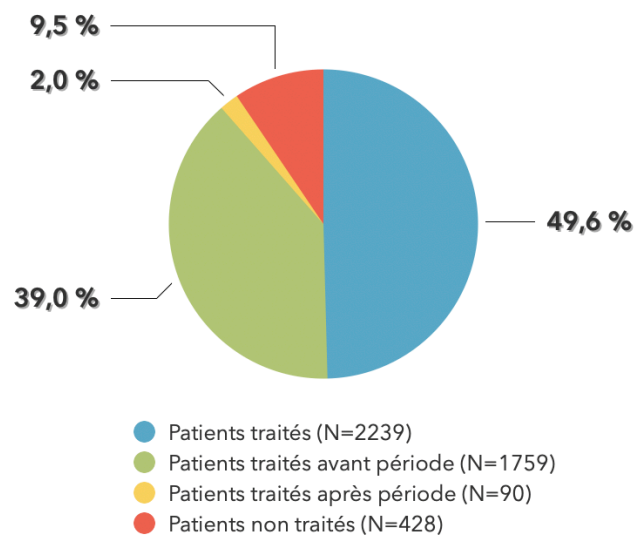


Figure 10 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP SP

Parmi les patients présentant une forme SP, environ la moitié des patients étaient traités durant la période d'intérêt.

d. Forme PP

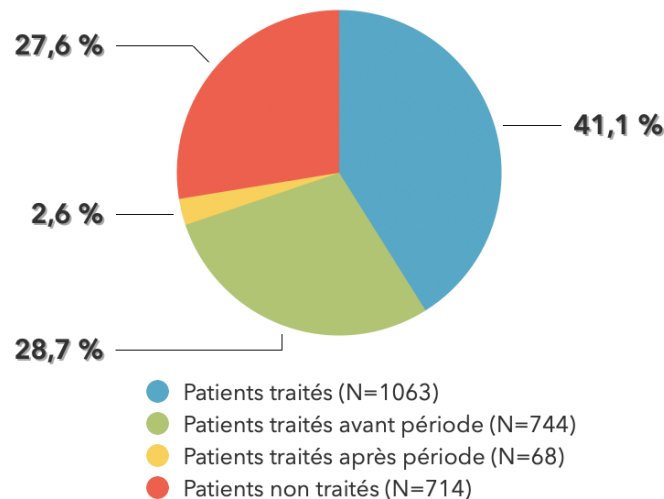


Figure 11 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES DANS LA FORME SEP PP

En ce qui concerne les formes PP, la répartition entre les différents groupes était plus homogène mais avec une majorité de patients traités au cours de la période d'étude.

3.3.3 IRM cérébrale

Les données concernant la réalisation d'une IRM cérébrale étaient disponibles pour 19614 patients.

L'IRM cérébrale ayant révélé le plus de lésions a été prise en compte.

	RR avec au moins 2 poussées (N=14023)	RR avec 1 poussée (N=3694)	SP (N=2950)	PP (N=1724)
Aucune donnée disponible	1753 (15,0)	511 (15,6)	527 (17,9)	333 (19,3)
Aucune lésion T2	106 (0,9)	182 (5,6)	11 (0,4)	23 (1,3)
Moins de 9 lésions T2	972 (8,3)	627 (19,1)	90 (2,5)	114 (6,6)
Au moins de 9 lésions T2	8832 (75,7)	1957 (59,7)	428 (79,2)	1254 (72,7)

Tableau 18 : NOMBRE DE LESIONS T2 A L'IRM CEREBRALE EN FONCTION DE LA FORME CLINIQUE (P<0,001)

La plupart des patients suivis dans notre étude avaient au moins 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale. La présence de plus de 9 lésions à l'IRM cérébrale était significativement moins retrouvée chez les patients suivis pour une SEP RR avec poussée unique.

4 DISCUSSION

Cette étude multicentrique révèle un taux de patients non traités au cours de la période d'intérêt avoisinant les 29,2 %, toutes formes de SEP confondues. Parmi ces sujets, 12,1 % n'ont même jamais reçu de DMT.

Le taux de patients non traités est relativement proche de celui observé au sein de la cohorte danoise de patients SEP (28%) (30). D'ailleurs, le Danemark dispose d'un système de soins relativement proche du système français. Au contraire, le taux de patients non traités dans la présente étude demeure plus faible que celui observé dans la population américaine (43 %). Ceci est à mettre en lien avec un coût de la santé plus élevé aux Etats-Unis qu'en France. Par ailleurs, dans une cohorte française comportant 97 % des patients SEP du pays suivis entre 2010 et 2015, le taux de patients non traités était également très élevé (46 %). Il faut cependant garder à l'esprit que la totalité des patients inclus dans notre étude provenait de la base de données EDMUS qui recense des informations concernant des patients majoritairement suivis en centres experts.

Le taux de patients non traités est significativement plus faible par rapport à celui observé dans la précédente étude réalisée avec une méthodologie similaire (29,2 % contre 31,3 %, $p < 0,001$) (28). Il semble également exister une tendance à des taux de traitements plus élevés dans chacune des formes cliniques de SEP. Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets étaient relativement proches entre les deux études. La différence principale concerne les patients SEP RR ayant présenté une seule poussée clinique inclus dans chacune des deux études. Dans notre étude ces patients devaient remplir les critères Mac Donald 2017 alors que dans l'ancienne étude ils devaient présenter des critères de DIS ou de DIT, associés à la présence de BOC. Ainsi, il est possible que certains de ces patients issus de la première étude ne remplissaient pas les critères Mac Donald 2017. A contrario, certains patients SEP RR avec une seule poussée clinique issus de notre étude n'avaient probablement pas de BOC.

Dans notre étude, les patients non traités étaient significativement plus âgés que les autres sujets lors du diagnostic, ce qui était le cas dans les cohortes danoise et américaine ainsi que dans la précédente étude réalisée avec la même méthodologie. D'ailleurs, l'analyse multivariée montre que les patients âgés avaient moins tendance à être traités ($OR=0,97$, $p < 0,001$) et plus tendance à ne pas être traités ($OR=1,05$, $p < 0,001$).

Par ailleurs, la durée d'évolution de la SEP était significativement plus longue pour les patients non traités et surtout pour les patients anciennement traités. L'analyse multivariée a révélé une moins forte tendance à être traité parmi les patients présentant une longue durée d'évolution de la SEP (OR=0,93, $p<0,001$). D'abord, le taux de traitement plus faible chez les sujets âgés peut s'expliquer par une prépondérance des SEP progressives chez ces patients, formes cliniques pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est restreint (31). De plus, la plupart des essais cliniques évaluant l'effet des DMT excluaient les sujets âgés (32) (33). Par ailleurs, le choix de ne pas traiter les patients âgés présentant une longue durée d'évolution de SEP peut se justifier par l'existence d'une diminution des signes d'inflammation du SNC au sein de cette population (34). Il existe une controverse sur la poursuite ou non des DMT chez les patients âgés, notamment lorsque la durée d'évolution de la SEP est longue (35) (36). Chez les patients âgés, notamment chez ceux présentant des comorbidités, le risque encouru à la poursuite d'un DMT pourrait être jugé comme supérieur au bénéfice. En effet, les DMT sont des traitements déprimeurs du système immunitaire exposant parfois au risque de cancers (37) ou d'infections parfois graves (38). Par contre, l'arrêt d'un DMT chez un patient présentant une SEP récurrente active expose au risque de recrudescence de l'activité inflammatoire sur le plan clinique et radiologique et ne peut donc raisonnablement être envisagé (39). Le ratio bénéfice-risque à la poursuite des DMT doit donc être évalué au cas par cas et la décision de poursuite ou d'arrêt d'un DMT ne doit être prise qu'avec l'accord du patient. (40) Les motifs d'arrêt des DMT dans cette étude sont en cours d'analyse.

La sévérité clinique évaluée par le score EDSS était significativement plus élevée chez les patients traités avant la période d'intérêt par rapport aux autres patients. D'une part, ceci peut s'expliquer par l'existence d'une proportion importante de patients présentant une SEP SP dans le groupe de patients traités avant la période d'intérêt. En effet, cette forme clinique correspond à l'évolution de patients SEP RR. Les patients concernés présentent donc généralement un handicap plus sévère. Ceci peut indirectement expliquer pourquoi les patients traités avant la période d'intérêt avaient reçu moins de DMT que les patients en cours de traitement, dans chacune des formes cliniques de SEP. En effet, l'introduction d'un DMT au-delà d'un certain degré de handicap ne semble pas modifier le devenir des patients (23). A l'inverse, l'existence d'un score EDSS bas dans le groupe de patients en cours de traitement peut être directement mise en lien avec

l'effet des DMT sur la progression du handicap et également avec une prépondérance de formes SEP RR, pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est large.

Le taux de patients traités était significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Cependant, ceci peut être lié à l'existence d'un sex ratio plus déséquilibré au détriment des femmes au sein des formes RR, alors que parallèlement, le taux de traitement dans cette forme clinique est le plus élevé (environ 84,7 %). Après ajustement sur les facteurs de confusion dans l'analyse multivariée, le sexe masculin était prédictif de non-traitement (OR=0,92, p=0,04). A l'inverse, le sexe féminin prédisposait à être traité (OR=1,19, p<0,001). Cela semble indiquer que l'adhésion au traitement était meilleure chez les femmes que chez les hommes. Cette donnée n'avait pas été étudiée dans la précédente étude réalisée avec la même méthodologie. Dans la plupart des autres études, le sexe n'avait pas d'influence sur la propension à être traité (41) (42). D'autres études ont même révélé des résultats inverses avec une adhésion au traitement meilleure chez les hommes (43) (44).

Le délai entre le début de la SEP et l'introduction d'un DMT était significativement plus court chez les patients traités par rapport aux sujets traités hors période. Ceci peut aussi s'expliquer par une prédominance de formes RR parmi les patients en cours de traitement. Dans cette forme clinique, l'impact de l'introduction précoce d'un DMT permet de réduire la fréquence des poussées, la progression du handicap et de retarder l'évolution vers une forme SP (45). A l'inverse, la proportion de patients présentant des SEP SP et PP, dont certaines sans activité radiologique et clinique au stade de début, était plus élevée chez les patients traités hors période. Or, la plupart des DMT utilisés dans les formes progressives n'ont montré leur efficacité qu'en cas de signe d'activité de la maladie, notamment radiologique pour l'ocrelizumab (21). L'impact des traitements sur l'évolution du handicap serait faible parmi les patients âgés de plus de 55 ans suivis pour des SEP progressives et utilisant des DMT depuis plus de 5 ans. (18) De ce fait dans notre étude, la durée totale de traitement était plus longue parmi les patients en cours de traitement par rapport aux patients traités hors période, parmi lesquels la moitié des patients présente une forme SP.

Le taux annualisé de poussées dans les deux ans était significativement plus élevé dans le groupe de patients en cours de traitement ou traités après période d'intérêt par rapport aux autres patients pour les

formes cliniques SP et PP. Pour les formes SP, ceci peut s'expliquer par l'existence de molécules ayant prouvé leur efficacité dans ces formes cliniques en cas de signe d'activité clinique ou IRM comme l'ocrelizumab dans les formes SP (20). Pour les SEP PP, l'introduction précoce de l'ocrelizumab a également démontré son efficacité en cas de signe d'activité de la maladie (21). Pour les patients SEP RR n'ayant présenté qu'une seule poussée et non traités, environ 30 % d'entre eux avaient présenté leur poussée au cours des deux années précédentes. Ces patients ont probablement été considérés comme porteurs d'une SEP dite « bénigne » alors que ce concept demeure controversé et que le diagnostic ne peut être établi que de manière rétrospective (26).

En ce qui concerne les différentes formes cliniques de SEP, les taux de traitements les plus élevés concernaient les patients présentant une SEP RR avec au moins deux poussées (84,7 %) et une seule poussée clinique (65,3 %). Parmi les patients présentant une SEP PP, 41,1 % des patients étaient traités et 31,3 % des patients avaient reçu un DMT en dehors de la période d'intérêt.

En ce qui concerne les SEP RR avec au moins deux poussées, le taux de patients traités est très élevé mais apparaît comme discrètement plus faible par rapport à celui observé dans la précédente étude (84,7 % contre 85,2 %). L'absence d'augmentation du taux de patients traités dans ce groupe peut s'expliquer par l'existence d'un arsenal thérapeutique particulièrement large dans cette forme clinique avec de nombreuses alternatives médicamenteuses disponibles même avant 2017 (46). De même, le taux de patients traités parmi les formes SP est stable par rapport à celui observé dans la précédente étude (49,6 % dans les deux études). La mise sur le marché de l'ocrelizumab et de la cladribine permet d'élargir l'arsenal thérapeutique mais leur indication demeure limitée aux formes récurrentes actives et très actives, en alternative au fingolimod et au natalizumab, déjà disponibles auparavant. (20) Le panel thérapeutique s'accroît constamment. L'ofatumumab, autre traitement anti CD20, a récemment démontré son efficacité dans l'indication SEP récurrente active en réduisant de manière significative le taux annualisé de poussées par rapport au tériflunomide (47). La mise en place d'un DMT à forte activité immunosuppressive est particulièrement recommandée dans les formes SP en raison d'une réduction plus importante du nombre de poussées cliniques par rapport à des DMT de première ligne comme les interférons (48). Une étude de phase 3 s'intéressant aux effets du siponimod, modulateur des sphingosine-1-phosphates comme le

fingolimod, a prouvé son efficacité dans les formes SP en réduisant significativement la progression du handicap à 3 et 6 mois par rapport à un traitement placebo (49). Ce traitement n'est malheureusement pas remboursé par la collectivité devant un service médical rendu jugé insuffisant. Les patients présentant des formes RR ou SP avaient significativement plus souvent plus de 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale, témoignant d'une probable plus grande sévérité radiologique. Parallèlement, la présence d'une prise de contraste à l'IRM cérébrale était le plus souvent retrouvée chez les patients en cours de traitement et anciennement traités, groupes au sein desquels les formes respectivement RR et SP sont les plus nombreuses. D'autres analyses portant sur les données radiologiques sont en cours de traitement.

Pour les formes PP, le taux de patients traités au cours de la période d'intérêt a augmenté d'environ 5 % par rapport à la précédente étude (41,1 % contre 35,8 %). Ceci peut notamment s'expliquer par la mise sur le marché de l'ocrelizumab qui a démontré son efficacité dans cette forme progressive en réduisant l'activité inflammatoire à l'IRM, à un stade de SEP peu évolué, permettant de ralentir l'aggravation du handicap (21). Malheureusement, cette molécule a été déremboursée par la HAS dans cette indication, expliquant que le taux de patients traités ne soit pas davantage augmenté par rapport à la précédente étude. Globalement, l'offre thérapeutique demeure restreinte dans cette forme clinique. Une étude pilote portant sur l'effet d'un traitement par biotine à haute dose avait suggéré une efficacité sur le handicap et la progression dans les formes PP (50). Malheureusement cette efficacité n'a pas été confirmée par une étude contrôlée, randomisée de phase 3 (51).

Enfin, la hausse la plus importante du taux de patients traités concerne les patients SEP RR n'ayant présenté qu'une seule poussée clinique (65,3 % contre 57,9 %). Cette proportion plus élevée de patients traités peut être liée, au moins en partie, à la mise à jour des critères de Mac Donald en 2017, dont la sensibilité est augmentée par rapport aux critères de 2010. En évaluant rétrospectivement si les patients inclus dans cette étude remplissaient les critères de DIS et de DIT avec les données disponibles dans la base de données EDMUS, 287 patients supplémentaires ont pu être diagnostiqués SEP grâce aux critères Mac Donald 2017. De ce fait, la proportion de patients présentant un diagnostic de SEP était plus élevée dans les groupes traités et non traités après application des nouveaux critères. Concernant les patients présentant une forme RR avec poussée unique, plusieurs études ont démontré que les critères de Mac Donald 2017

étaient plus sensibles que ceux de 2010 pour établir le diagnostic de SEP dès le premier évènement clinique (52) (53) (54). Dans la cohorte anglaise par exemple, les critères de 2017 permettent de classer rétrospectivement 57 % de patients en SEP dès le premier évènement clinique contre 44 % avec les critères de 2010. La proportion de patients traités dans les 6 mois suivant la période d'intérêt est même plus élevée que celle des patients anciennement traités (4 % vs 3,8 %), ce qui témoigne de l'effet bénéfique des nouveaux critères sur le taux de traitements dans cette forme clinique. Selon toute vraisemblance, l'amélioration de la sensibilité des critères diagnostiques est surtout attribuée à l'incorporation des BOC dans les nouveaux critères de 2017. (55). D'autres analyses dédiées à l'étude des BOC dans notre étude sont en cours.

Les résultats de notre étude incitent donc à l'introduction d'un DMT de manière précoce, afin d'éviter l'accumulation du handicap. Cependant, ce DMT se doit également d'être efficace. Plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité d'une approche « prudente » d'escalade thérapeutique, prenant en compte les risques au long cours des DMT (56). Deux essais multicentriques comparant cette attitude à une approche plus agressive sont en cours (Deliver MS Treat MS). L'introduction tardive d'un DMT peu efficace ne semble pourtant pas dénuée de risques pour le patient. En effet, l'approche progressive expose à un risque d'un contrôle sous-optimal de la neuroinflammation aboutissant à une neurodégénérescence irréversible à long terme (57).

Notre étude est multicentrique et de forte puissance, incluant les données de 24822 patients. L'impact de la modification des critères diagnostiques de SEP dans la pratique et dans l'utilisation des médicaments disponibles n'est actuellement pas connu. La confrontation entre les résultats des deux études, réalisées avec la même méthodologie, permet d'évaluer le retentissement des critères Mac Donald 2017 et des nouveaux traitements.

Cette étude comporte néanmoins des limites. D'abord, le recueil des données est transversal et rétrospectif. De ce fait, les données concernant l'évolution naturelle de la maladie, propres à chaque patient, ne peuvent être prises en compte. Ensuite, il existe des données manquantes concernant les dates d'introduction des DMT, les données de l'IRM cérébrale et les BOC. De plus, aucune donnée concernant les IRM médullaires n'est disponible alors que cet examen peut révéler à lui seul des signes d'activité de la

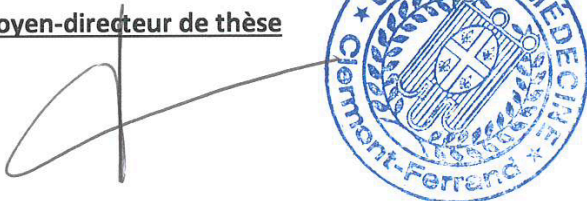
maladie. Ensuite, les critères de Mac Donald n'ont été modifiés qu'un an avant le début d'inclusion des patients dans l'étude. Ainsi, les pratiques médicales ont probablement peu évolué dans l'intervalle. L'influence réelle de la modification des critères sur les prises en charge ne sera probablement visible que dans plusieurs années. De ce fait, on peut se demander si la mise sur le marché des nouveaux traitements n'a pas davantage participé au changement des pratiques que la modification des critères diagnostiques de SEP. En tout cas, cette étude ne nous permet pas d'estimer l'impact respectif des nouveaux critères et des nouveaux traitements sur la proportion de patients traités. Par ailleurs, il est peu probable que les médecins suivant les patients présentant une SEP évoluant depuis de nombreuses années décident de changer d'attitude thérapeutique devant un simple changement de critères. Enfin, les données concernant les patients de cette étude sont issues de la base de données EDMUS qui contient des informations sur des sujets majoritairement issus de centres tertiaires. Il semble donc peu légitime de généraliser les résultats de la présente étude à l'ensemble de la population de patients SEP.

5 CONCLUSION

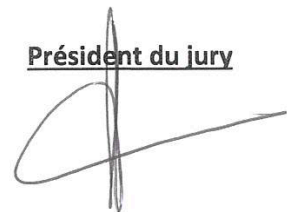
Cette étude révèle un taux de patients non traités relativement élevé (29,2%), parmi les sujets majoritairement suivis en centres experts, où la prescription de traitements de fond est plus large. Il existe néanmoins une diminution modérée mais significative de la proportion de patients non traités par rapport à la précédente étude (31,3%, $p < 0.001$). Alors que le taux de patients traités demeure stable dans les formes SP voire discrètement plus faible dans les formes RR associées à la survenue d'au moins 2 poussées, la hausse de la proportion de sujets traités apparaît comme nette au sein des formes PP, probablement du fait de la mise sur le marché de l'ocrelizumab. L'élévation du taux de patients traités est encore plus importante chez les patients présentant une SEP RR avec une seule poussée, probablement grâce aux critères Mac Donald 2017, dont la sensibilité augmentée permet d'établir le diagnostic de SEP plus précocement et par conséquent de traiter plus tôt. L'âge élevé, la longue durée d'évolution de la SEP, le sexe masculin et les formes RR avec poussée unique, SP et PP étaient associés à une probabilité plus élevée de non-traitement. A l'inverse, le sexe féminin prédisposait à être traité. La sévérité clinique était plus faible parmi les patients traités, ceci pouvant être en lien avec une prédominance de formes RR et également avec l'effet direct des traitements.

Le plein effet de la modification des critères diagnostiques sera probablement visible dans plusieurs années. Il serait intéressant de comparer le délai entre l'introduction des traitements et le début de la maladie avant et après l'introduction de ces nouveaux critères, pour s'assurer que cette mise à jour permette d'initier les traitements plus précocement. Une étude en population générale à l'aide de la base SNIIRAM pourrait également être envisagée.

Doyen-directeur de thèse

A blue circular stamp of the U.F.R. de Médecine Clermont-Ferrand is positioned to the right of the signature. The stamp features a central emblem with a shield and a cross, surrounded by the text "U.F.R. DE MÉDECINE" at the top and "Clermont-Ferrand" at the bottom, with two stars on either side.

Président du jury

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop and a vertical stroke, is written over the text "Président du jury".

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. La Sclérose en Plaques - Historique, épidémiologie et Pathogénie. Elsevier; 2019
2. Sclérose en plaques (SEP). Inserm - La science pour la santé.
3. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci.* 31 mars 1965;122:552-68.
4. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH. Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology.* 26 août 2008;71(9):624-31.
5. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* nov 1997;120 (Pt 11):2059-69.
6. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. 2009;8.
7. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 17 janv 2002;346(3):158-64.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
9. Types of MS. National Multiple Sclerosis Society; 2018.
10. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 mai 2007;256 Suppl 1:S5-13.
11. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 25 oct 2008;372(9648):1502-17.
12. Deshpande R, Kremenchutzky M, Rice GPA. The natural history of multiple sclerosis. *Adv Neurol.* 2006;98:1-15.
13. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* avr 2006;5(4):343-54.
14. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9(3):e90509.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 1 févr 2018;17(2):162-73.
17. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 1994;57(8):897-902.
18. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort
19. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How? *CNS Drugs.* juin 2013;27(6):403-9.
20. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 2017;376(3):221-34.
21. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 2017;376(3):209-20.
22. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* nov 2005;128(Pt 11):2705-12.
23. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 16 nov 2000;343(20):1430-8.
24. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 1 juill 2010;133(7):1900-13.
25. Inc MG. The optimal time to start treatment in relapsing remitting multiple sclerosis by Pietro Iaffaldano
26. Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J, Nagels G, D'hooghe MB. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci.* juin 2017;7:37-43.
27. Masson E. Facteurs d'adhésion aux traitements immunomodulateurs des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. EM-Consulte.
28. Moisset X, Fouchard A-A, Pereira B, Taithe F, Mathey G, Edan G, et al. Untreated patients with multiple sclerosis: A study of French expert centers. *Eur J Neurol.* juin 2021;28(6):2026-36.
29. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology.* janv 2019;15(1):53-8.
30. Nørgaard M, Foch C, Magyari M, Boutmy E, Veres K, Sellebjerg FT, et al. Untreated Patients with Multiple Sclerosis: Prevalence and Characteristics in Denmark and in the United States (P4.2-060). *Neurology.* 9 avril 2019.
31. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol.* févr 2015;14(2):194-207.
32. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. *Neurology.* déc 2001;57(12 Suppl 5):S16-24.

33. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2 mars 2006;354(9):899-910.
34. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 1 mai 2009;132(5):1175-89.
35. Kister I. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS - YES. *Mult Scler*. août 2017;23(9):1188-90.
36. Tobin WO, Weinshenker BG. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS - NO. *Mult Scler*. août 2017;23(9):1190-2.
37. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. oct 2018;32(10):939-49.
38. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung H-P, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. avr 2016;12(4):217-33.
39. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Elovaara I. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS. *Acta Neurol Scand*. oct 2005;112(4):242-7.
40. Colligan E, Metzler A, Tiryaki E. Shared decision-making in multiple sclerosis. *Mult Scler*. févr 2017;23(2):185-90.
41. Setayeshgar S, Kingwell E, Zhu F, Zhang T, Carruthers R, Marrie RA, et al. Persistence and adherence to the new oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. janv 2019;27:364-9.
42. Stratos K, McGarragle K, Thistle J, Vyas MV, Lee L. Non-compliance with disease modifying therapies in patients with Multiple Sclerosis: A qualitative analysis. *Mult Scler Relat Disord*. juin 2020;41:102016.
43. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm*. déc 2016;22(12):1394-401.
44. Morillo Verdugo R, Ramirez Herráiz E, Fernández-Del Olmo R, Roig Bonet M, Valdivia García M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:261-72.
45. Fambiatos A, Jokubaitis V, Horakova D, Kubala Havrdova E, Trojano M, Prat A, et al. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler*. janv 2020;26(1):79-90.
46. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. sept 2018;32(9):813-26.
47. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):546-57.
48. Roos I, Leray E, Casey R, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, et al. High and low efficacy therapy in secondary progressive multiple sclerosis (2666). *Neurology*. 13 avr 2021
49. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 31 mars 2018;391(10127):1263-73.
50. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler*. nov 2016;22(13):1719-31.
51. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 1 déc 2020;19(12):988-97.
52. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 1 nov 2018;75(11):1392-8.
53. Inc MG. Application of the 2017 revisions to the McDonald criteria in the diagnosis of multiple sclerosis by Georgina Arrambide
54. Inc MG. Performance of the revised McDonald 2017 criteria in patients with clinical isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis by Wallace Brownlee
55. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Sühs K-W, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:188.
56. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. oct 2019;18(10):973-80.
57. Tallantyre EC, Causon EG, Harding KE, Pickersgill TP, Robertson NP. The aetiology of acute neurological decline in multiple sclerosis: experience from an open-access clinic. *Mult Scler*. janv 2015;21(1):67-75.

7 SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

WASIK Théophile

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

WASIK Théophile

Signature

Prévalence de l'absence de traitement de fond chez les patients ayant un diagnostic de sclérose en plaques depuis la mise en application des critères Mac Donald 2017 : NoDiMS – 2

Résumé :

CONTEXTE : La stratégie thérapeutique privilégiée à l'heure actuelle dans la SEP est celle de l'initiation précoce d'un traitement de fond afin de ralentir la progression du handicap. Pourtant, une première étude s'intéressant aux patients atteints de SEP répertoriés sur la base nationale EDMUS et vus en consultation entre juin 2016 et juin 2017 a révélé que 31,3% des patients SEP n'étaient pas traités. Depuis, les critères de Mac Donald 2017 ont été publiés et de nouveaux traitements de fond ont été mis sur le marché. Ainsi, y a-t-il un impact de ces avancées sur le taux de patients traités ?

OBJECTIFS : Déterminer la proportion des patients atteints de SEP vus en consultation entre décembre 2018 et décembre 2019 et ne recevant pas de traitement de fond. Comparer les caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques des patients avec ou sans traitement. Comparer la prévalence par rapport à celle observée lors de la première étude sur les données obtenues 2 ans plus tôt.

METHODE : Etude observationnelle, rétrospective, transversale et multicentrique portant sur les données de 24822 patients. Les données concernant les patients inclus sont issues de la base de données nationale EDMUS. Les patients devaient avoir été vus par un neurologue dans le cadre d'une SEP entre décembre 2018 et décembre 2019. La première consultation survenant durant la période d'intérêt a été prise en compte. L'existence d'un traitement de fond mis en place dans les 6 mois après la consultation index a été prise en compte pour obtenir une approximation du nombre de patients non traités à un instant t mais en attente de traitement. Les données de l'extraction du 15/06/2021 ont été utilisées pour permettre de disposer d'un recul minimal de 18 mois avec remplissage optimal de la base par rapport à la consultation index.

RESULTATS : 29.2% des patients n'étaient pas traités lors de la consultation d'intérêt, contre 31,3% précédemment ($p < 0.001$). 12,1 % des patients n'avaient jamais reçu de traitement de fond (vs 14.7%, $p < 0.001$). L'âge élevé, la longue durée d'évolution de la SEP, les formes RR avec poussée unique, SP et PP et le sexe masculin étaient associés à une probabilité plus élevée de non-traitement. A l'inverse, le sexe féminin prédisposait à être traité. La sévérité clinique était plus faible et le délai entre le début de maladie et l'introduction des traitements fond plus court chez les patients en cours de traitement. Les patients les plus traités présentaient une SEP rémittente récurrente.

CONCLUSION : La proportion de patients non traités dans cette étude reste élevée mais diminue par rapport à celle de la précédente étude. Alors que le taux de patients traités est stable dans les formes secondairement progressives voire discrètement plus faible dans les formes rémittentes récurrentes associées à la survenue d'au moins deux poussées, la proportion de patients traités parmi les SEP primaires progressives est plus élevée, probablement grâce à la mise sur le marché de l'ocrelizumab. La hausse du taux de traitement la plus nette concerne les patients présentant une SEP rémittente récurrente avec poussée unique, pouvant témoigner de l'effet des nouveaux critères diagnostiques qui permettent un diagnostic de SEP et une initiation de traitement plus précoces. L'actualisation des critères Mac Donald étant récente, l'effet des modifications effectuées démontrera probablement son plein effet dans quelques années.

Mots-clés :

- | | |
|-----------------------|----------------------------|
| - Sclérose en plaques | - Prévalence |
| - Traitements de fond | - Abstention thérapeutique |