



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1996

Thèse n° 46 / 1

**EVALUATION DE LA
BASE DE DONNEES « EDMUS » :
A partir d'une analyse de 199 patients
atteints de SEP suivis au CHU de Limoges**



THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 1996

par

Patricia BERNET épouse Bernady
Née le 15 juin 1968 à PAU (Pyrénées-Atlantique)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur M. DUMAS	_____	Président
Monsieur le Professeur J.P. DUPUY	_____	Juges
Monsieur le Professeur J.M. LEGER	_____	
Monsieur le Professeur J.M. VALLAT	_____	Membres invités
Monsieur le Docteur P.M. PREUX	_____	
Monsieur le Docteur J.Y. SALLE	_____	

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1996

Thèse n° 46

**EVALUATION DE LA
BASE DE DONNEES « EDMUS » :
A partir d'une analyse de 199 patients
atteints de SEP suivis au CHU de Limoges**



THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 1996

par

Patricia BERNET épouse Bernady

Née le 15 juin 1968 à PAU (Pyrénées-Atlantique)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur M. DUMAS	_____	Président
Monsieur le Professeur J.P. DUPUY	_____	Juges
Monsieur le Professeur J.M. LEGER	_____	
Monsieur le Professeur J.M. VALLAT	_____	
Monsieur le Docteur P.M. PREUX	_____	Membres invités
Monsieur le Docteur J.Y. SALLE	_____	

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mon mari, pour la complicité et le bonheur partagés avec lui, bien que des kilomètres nous aient trop longtemps séparés.

L'amour, c'est l'espace et le temps rendus sensibles au coeur.

Marcel Proust

A mes parents, pour m'avoir tout donné.

Maman, pour ta gentillesse et ta douceur.

L'asile le plus sûr est le sein d'une mère.

Florian

Papa, pour ta gentillesse et ta rigueur.

*L'esprit de mon institution n'est pas d'enseigner à l'enfant beaucoup de chose,
mais de ne jamais laisser dans son cerveau que des idées justes et claires*

Jean-Jacques Rousseau

A mon frère Thierry, complice d'enfance

A ma soeur Karine, pour son esprit rebelle.

A mes grands-parents, trop tôt disparus m'ayant enseigné le respect d'autrui.

A Mami, à qui je dédie ce travail. Là où elle est, je sais qu'elle est avec moi.

A toute ma famille Oncles et Tantes, je les remercie.

A mes amis

Toutes les grandeurs de ce monde ne valent pas un bon ami.

Voltaire

A Véronique, pour son calme et sérénité face aux orages.

A Bruno, pour son esprit critique et tourmenté.

A Anne, pour sa douceur et ses fous rires.

A Manu, pour son esprit malin et son humour.

A Nathalie, pour m'avoir accompagné tout au long de mes études et partagé de bons moments .

A Bruno, Béa et Loïc, Patricia et Christophe, mes autres compagnons de route.

A Mme le Docteur Catherine Preux, pour son travail bien souvent fastidieux. Sans elle, l'étude aurait été impossible.

A tout le service de Neurologie, infirmières, aides-soignantes, agents de service, secrétaires et collègues de travail, pour leur patience lors de journées parfois mouvementées.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur DUMAS
Professeur des universités de Neurologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous m'avez soutenu dans ce travail. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé. Vous m'avez appris à aimer encore plus la médecine en la rendant humaine. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

Toute notre dignité consiste donc en la pensée ; C'est de là qu'il faut nous relever et non de l'espace et de la durée, que nous serions remplir. Travaillons donc à bien penser : voilà le principe de la morale.

Pascal.

A nos juges,

Monsieur le Professeur VALLAT
Professeur des universités de Neurologie.
Médecin des Hôpitaux.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.

Vos qualités professionnelles et votre curiosité scientifique ont guidé nos raisonnements. Puisse ce travail exprimer mon plus profond respect.

Si c'est possible, c'est fait ; si c'est impossible, cela se fera.

Charles Alexandre de Calonne.

Monsieur le Professeur LEGER
Professeur des Universités de Psychiatrie adulte.
Psychiatre des Hôpitaux
Chef de Service.

Vous m'avez appris une autre manière de comprendre les hommes et de soulager leurs maux de l'esprit.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse

La conscience est la voix de l'âme, les passions sont la voix du corps. La conscience ne trompe jamais ; elle est le vrai guide de l'homme : elle est à l'âme ce que l'instinct est au corps ; qui la suit, obéit à la nature et ne craint point de s'égarer.

Jean Jacques Rousseau.

Monsieur le Professeur DUPUY
Professeur des Universités de Radiologie et Imagerie médicale
Electroradiologiste des Hôpitaux
Chef de Service.

Vous avez accepté avec spontanéité et gentillesse de juger cette thèse.
Vos qualités professionnelles participent à mieux comprendre la clinique de
nos patients.

Il a l'esprit ouvert à tout homme et à toute oeuvre

Pasteur

A notre directeur de thèse

Monsieur le Docteur Pierre Marie PREUX

Tu as su me guider dans mon travail et grâce à ta rigueur scientifique à le concrétiser. Tu as été le témoin de mes premier pas d'apprentie neurologue. Tes qualités professionnelles, te donnent une âme de neurologue et un coeur de statisticien. En témoignage de ma reconnaissance.

La raison du plus raisonnable est toujours la meilleure.

Jules Renard

Monsieur le Docteur Jean Yves SALLÉ

Ton passage en Neurologie à participé à me faire comprendre la complexité sémiologique de la neurologie. Tes qualités professionnelles te donnent une âme de neurologue et un coeur de rééducateur.

Les grandes pensées viennent du coeur

Vauvenargues

PLAN

I. INTRODUCTION

II. LA SCLEROSE EN PLAQUES

A. EPIDEMIOLOGIE

1. distribution géographique
2. distribution selon le sexe
3. facteurs prédictifs
4. taux de mortalité

B. LE DIAGNOSTIC

1. Dissémination dans l'espace
2. Dissémination dans le temps
3. Le pronostic

C. ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOGENIE

1. Origine virale
2. Origine immunologique
3. Origine génétique

D. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. Etude du liquide céphalorachidien
2. Imagerie par résonance magnétique
3. Les potentiels évoqués
4. le système HLA

E. LES CRITERES DE DIAGNOSTIC

F. LES ECHELLES DE COTATION

1. Disability Status Scale ou échelle de cotation de l'incapacité(DSS)
2. Functional Systems ou systèmes fonctionnels
3. Expanded Disability Status Scale ou échelle étendue de cotation de l'incapacité (EDSS)
4. Ambulation Index ou index d'ambulation (AI)
5. Illness Severity Score ou cotation de sévérité de la maladie (ISS)
6. Neurologic Rating Scale ou échelle de cotation neurologique (NRS)

G. LE TRAITEMENT

1. Le traitement symptomatique
2. Les traitements des poussées
3. Le traitement de fond

III. LE PROGRAMME "EUROPEAN DATABASE FOR MULTIPLE SCLEROSIS" (EDMUS)

A. HISTORIQUE

B. LA FORME

1. Le support
2. La description

C. REGLES PRATIQUES POUR UNE BONNE CODIFICATION

D. LE FOND

1. L'identification
2. Les antécédents
3. Les dates clefs de l'évolution
4. Les dates clefs du handicap irréversible
5. Commentaires
6. "Current status" = Etat actuel
7. Traitement immunologique
8. Signes et symptômes
9. IRM
10. Electrophysiologie et LCR

IV. MATERIEL ET METHODES

A. MATERIEL

1. Le programme EDMUS
2. La population étudiée

B. METHODES

1. Recueil des données grâce à « la sélection globale »
2. Autres moyens de recueils de données
3. Méthodologie statistique

V. RESULTATS

A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

1. Les antécédents
2. Les formes selon l'évolution
3. La moyenne d'âge globale de la population

B. RESULTATS CONCERNANT LE DEBUT DE MALADIE

1. La moyenne d'âge de début
2. Signes et symptômes de début

C. RESULTATS CONCERNANT L'EVOLUTION DE LA MALADIE

D. RESULTATS CONCERNANT LES CLASSIFICATIONS

1. Classification en fonction de la sévérité d'évolution du handicap
2. Classification de Poser

E. RESULTATS CONCERNANT LA PARACLINIQUE

1. le LCR
2. Les potentiels évoqués
3. La radiographie

F. RESULTATS CONCERNANT LES ECHELLES DE COTATION

1. EIS
2. EDSS
3. AI
4. EIS versus EDSS
5. EIS versus AI

VI. DISCUSSION

A. LA POPULATION ATTEINTE DE SEP

1. Données démographiques
2. Histoire naturelle de la maladie
 - a) debut de la maladie
 - b) evolution de la maladie
3. Les classifications
4. La paraclinique
5. Les échelles de cotation

B. LE PROGRAMME EDMUS

1. La forme
 - a) La saisie des données
 - b) Les recherches
2. Le fond
 - a) La saisie des données
 - b) Les recherches

VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

VIII. REFERENCES

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

AI : Index d'ambulation

BHM : Barrière hématoméningée

DO : Distribution oligoclonale

DSS : Disability Status Scale

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EIS : Expanded Disability Status Scale adapted

EDSS : Expanded Disability Status Scale

Forme P : Forme progressive primaire

Forme R : Forme rémittente

Forme RP : Forme rémittente secondairement progressive

Ig : Immunoglobulines

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

SEP : Sclérose en plaques

TDM : Tomodensitométrie

TABLEAUX**Tableau I :**

Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive (VPP) concernant les différents critères IRM

Tableau II :

Critères de Schumacher pour le diagnostic de SEP cliniquement définie

Tableau III :

Critères de diagnostic clinique pour la SEP

Tableau IV :

Critères de Poser

Tableau V :

« Disease steps » = « stades de la maladie »

Tableau VI :

Nombre de patients par forme d'évolution

Tableau VII :

Age de début de la maladie en fonction de la forme d'évolution

Tableau VIII :

Symptômes de début de la maladie en fonction de la forme d'évolution

Tableau IX :

Signes de début de la maladie en fonction de la forme d'évolution

Tableau X :

Répartition de la population en fonction de la forme et de la sévérité d'évolution de la maladie

Tableau XI :

Classification de Poser en fonction des formes d'évolution de la maladie

Tableau XII :

Classification de Poser en fonction de l'EIS

Tableau XIII :

Résultats du LCR en fonction des formes

Tableau XIV :

Résultats des potentiels évoqués en fonction des formes

Tableau XV :

Résultats IRM en fonction des formes

Tableau XVI :

Tableau de correspondance entre l'EIS et l'EDSS

Tableau XVII :

Concordance entre l'échelle EIS et EDSS

Tableau XVIII :

Tableau de correspondance entre l'EIS et AI.

Tableau XIX :

Concordance entre l'échelle EIS et AI.

Tableau XX :

Concordance EIS et EDSS : comparaison entre 1995 et 1996

FIGURES

Figure n°1 :

Diagramme de l'évolution de la maladie dans EDMUS

Figure n°2 :

Distribution en fonction du sexe

Figure n°3 :

Age de début de la maladie

Figure n°4 :

Age de début de la maladie en fonction du sexe

Figure n°5 :

Âges de début de la maladie en fonction des formes d'évolution

Figure n°6 :

Durée de la maladie en fonction du sexe

Figure n°7 :

Répartition de la population en fonction de la classification de Poser

Figure n°8 :

Les potentiels évoqués

Figure n°9 :

IRM et TDM

Figure n°10 :

Répartition de la population en fonction de l'EIS

Figure n°11 :

Répartition de la population en fonction de l'EDSS

I. INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique et invalidante, affection démyélinisante du système nerveux central (SNC). Elle atteint avec prédilection les adultes jeunes. Elle est le plus souvent à l'origine de handicaps graves. Son diagnostic ne repose sur aucun examen spécifique, mais sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. De nombreux éléments tendent à considérer la SEP comme une maladie auto-immune où interviendraient des facteurs génétiques et des facteurs liés à l'environnement.

Si l'importance du recueil des données, afin de mieux comprendre la SEP, a nécessité la création d'un logiciel permettant de répertorier les patients atteints de SEP, il a fallu qu'il obéisse à certaines règles. La première se résume à la loi du 6 janvier 1978, où il est dit que « l'informatique doit être au service de chaque citoyen. Elle ne doit porter atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques ».

Ce logiciel est européen et a pris naissance à Lyon sous le nom de « European Database for Multiple Sclerosis » ou EDMUS. Il est utile afin de mieux comprendre la pathogénie de la maladie, de créer des réseaux de programme permettant une uniformité des données et donc une collaboration meilleure entre les centres médicaux. Son utilisation devrait être facile et rapide, son contenu utile pour pouvoir avancer en matière de recherches.

EDMUS est installé depuis le mois de mai 1995 dans le service de Neurologie de Limoges et a permis l'extraction des données nécessaires à notre analyse.

A partir de cette base de données, nos objectifs ont été de deux ordres. Le premier a été d'étudier une population atteinte de SEP suivie au Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges. Cette analyse concerne à la fois la clinique, la biologie,

l'imagerie mais aussi l'évolution et le degré de handicap. Les échelles de cotation ont été analysées et comparées.

Notre deuxième objectif a été d'apprécier les difficultés et les facilités d'exploitation de ces données par le logiciel EDMUS, mais aussi de réaliser une analyse critique du contenu du programme. Nous n'aborderons cette analyse que dans la partie discussion.

II. LA SCLEROSE EN PLAQUES

La SEP fait partie des affections démyélinisantes du SNC. La SEP affecte la femme et l'homme jeune entre la troisième et la quatrième décennie.

Les descriptions anatomiques de Cruveilhier (1835-1842) et Carswell (1838), cliniques de Charcot et Vulpian (Charcot, 1877) ont été affinées par de nombreux auteurs au cours d'un siècle de travaux consacrés à la SEP (Brochet, 1995). Des documents plus anciens font suspecter qu'une jeune fille hollandaise, Lidwine de Schiedam a présenté durant sa vie (1380-1433) diverses manifestations neurologiques pouvant évoquer une SEP.

En 1962, Schumacher classait la SEP dans les affections démyélinisantes du système nerveux central. Longtemps la SEP a été confondue avec la neurosyphilis (Schuller, 1987). Malgré de nombreux travaux, l'origine de la SEP reste encore une énigme neurologique.

A. Epidémiologie

Dans la littérature, les études sur la distribution de la SEP dans le monde remontent à plus de 75 ans (Poser, 1994a). Dans la première étude épidémiologique de 1922, Davenport montrait que la maladie affectait les descendants des peuples finlandais et scandinaves de manière prépondérante par rapport aux autres groupes ethniques (Davenport, 1922). En 1938, Steinert a été le premier à proposer une relation entre un facteur géographique et la prévalence de la SEP (Steinert, 1938). Ulett, en 1946 retrouvait une prévalence élevée dans les régions de latitude nord, ou zones à climat froid (Ulett, 1946).

1. Distribution géographique

◆ Sans prendre en compte le facteur ethnique

Les données épidémiologiques concernant la SEP, sont basées sur des études de prévalences (nombre de cas dans une population donnée à un temps donné). A partir des taux de prévalence, il a pu être établi une carte géographique de la SEP (Hibberd, 1994). En France, la prévalence est évaluée à environ 100/100 000 habitants. Dans l'hémisphère nord, la prévalence est comprise entre 20 et 180/100 000 habitants. En France, cinquante mille personnes sont concernées par la SEP. Un gradient de prévalence existe indépendamment de facteurs génétiques ou raciaux, du Nord au Sud ou d'Ouest en Est aux Etats-Unis. Le gradient de latitude serait le reflet d'un facteur environnemental (Poser, 1994a). Ainsi, la SEP est commune dans le nord de l'Europe, le nord de l'Amérique et l'Australie et rare en Orient, en Asie, sur le Continent indien, en Afrique et en Amérique du sud. La distribution géographique est faible avec des prévalences inférieures à 5/100 000 dans les régions équatoriales et plus élevées dans les régions tempérées.

En 1980, Kurtzke a identifié 3 zones selon la prévalence de la SEP (Kurtzke, 1980) :

- La zone à haut risque se situe au dessus de 40° de latitude nord et de 30° de latitude sud avec une prévalence supérieure à 30/100 000. Sa limite supérieure est mal connue, faute de données précises sur les populations vivants au delà de 65° de latitude (Rosati, 1994).

- La zone à risque moyen avec une prévalence entre 5 et 30/100 000 correspond à l'Europe du sud, au pourtour Méditerranéen, au sud des Etats Unis, à l'Australie.

- La zone à faible risque avec une prévalence inférieure à 5/100 000 se situe dans les régions équatoriales.

Cette répartition géographique, avec une fréquence de la maladie plus importante dans les pays économiquement développés et au climat tempéré a été attribuée à des facteurs environnementaux mis en relation avec la latitude. Le climat, les régimes alimentaires ou certains agents infectieux, différent dans les régions à haut risque et à bas risque.

Les prévalences selon les latitudes, critères de différenciation pour les trois zones peuvent être discutées. En effet, il est difficile de comparer les prévalences car elles dépendent de l'origine ethnique et de la composition de la population. Les différences de prévalence à l'intérieur de la zone à haut risque sont importantes (la maladie étant 5 ou 6 fois plus fréquente dans certaines zones, comme la partie nord-est de l'Ecosse, par rapport à d'autres). A la même latitude, la prévalence peut être très différente. Les Orientaux à Sapporo au Japon (43° nord) accusent une prévalence de 2/100 000 alors que les caucasoïdes de Boston (42° nord) ont une prévalence de 41/100 000 (Mc Donald, 1989).

Les études plaident toutefois en faveur d'un gradient Nord Sud dans l'hémisphère Nord et inverse dans l'hémisphère Sud (Rosati, 1994).

◆ Avec prise en compte du facteur ethnique

L'idée de latitude comme facteur prédisposant à la SEP est à discuter. Le concept de gradient dans l'hémisphère nord et les différences sur une même latitude doivent faire jouer le facteur d'ethnicité. Et pour comprendre la variation de la prévalence dans une population ethniquement homogène, il faut faire intervenir le facteur environnemental. De nombreuses illustrations montrent que la susceptibilité génétique joue un rôle plus important que le facteur géographique dans certains cas (Poser, 1994a). Un gradient Nord-Sud a été mis en évidence aux Etats-Unis, en Nouvelle Zélande, en Australie et en France. Le gradient nord-sud chez les Noirs Américains peut s'expliquer par la présence de gènes caucasiens (Poser et al., 1992). La maladie est aussi rare en Chine qu'au Japon. Aucun cas jusqu'à présent n'a été

répertorié chez les Esquimaux, les Inuits, les aborigènes d'Australie, les Maoris, les Amérindiens du sud.

Une population ethniquement homogène est le garant d'un support génétique comparable et donc d'une prévalence juste. C'est le cas par exemple en Sardaigne, où toute la population est pratiquement caucasöide et porte un HLA différent de la population Italienne (Olivetti et al., 1986). Au Koweït, les arabes palestiniens ont une prévalence deux fois et demie plus élevée que les arabes koweïtiens (Al Din et al., 1991). Si on étudie la SEP chez les noirs Américains, il existe un gradient sud-nord mais à un degré moindre que pour la population blanche. Curieusement aux latitudes les plus élevées, la prévalence de la SEP chute brusquement aussi bien chez les noirs que chez les blancs. Un travail ultérieur sur les groupes sanguin des noirs Américains a montré que la fréquence de la maladie est parallèle au degré de mixage génétique avec la population blanche aux différentes latitudes (Poser, 1994a).

◆ Les études de migration

Les études des migrations portent sur le flux migratoire entre zone de haut risque et zone de faible risque. Si le migrant adopte le risque du pays d'accueil, on attribue ce fait à une cause environnementale. Il a été établi que les migrants ont le même risque que la population du pays d'accueil s'ils migrent avant l'âge de 15 ans. Par contre, ils conservent le risque de leur pays d'origine s'ils le quittent après l'âge de 15 ans (Poser, 1994a). Donc, ces études de migrations sembleraient indiquer que les facteurs influençant l'acquisition de la maladie sont différents. L'interaction des influences génétiques et environnementales a donné lieu au concept de facteurs protecteurs et aggravants expliquant les différences de prévalences entre les pays.

2. Distribution selon le sexe

Il y a deux femmes touchées par la SEP pour un homme (Sweeney et al., 1986). Si l'on considère les patients dont la maladie a débuté avant 16 ans, la prépondérance féminine est encore plus importante, avec un sex ratio approchant 3 : 1 (Duquette et al., 1987). Par contre dans le groupe des patients ayant débuté leur maladie après 50 ans, le sex ratio reste de 2 : 1. La moyenne d'âge d'apparition de la maladie est de 30 ans, avec 10% des cas avant 20 ans et 20% après 40 ans (Brochet, 1995). Parmi la population de SEP, 60% sont des femmes (Brochet, 1995). Dans la mesure où le sexe a une influence sur le système immunitaire, on a vu un début d'explication au sex ratio par la prépondérance de l'allèle HLA DR2 chez la femme (Van Lambalgen et al., 1986).

3. Facteurs prédictifs

Un consensus sur les 15 dernières années, met en avant les facteurs prédictifs favorables de la maladie quant à son évolution. L'âge de début inférieur à 40 ans, le sexe féminin, les symptômes de début que sont la névrite optique ou les signes sensitifs, l'évolution sous la forme rémittente, une fréquence basse de poussées sont parmi les meilleurs facteurs de bon pronostic (Brian et Weinshenker, 1994).

Les facteurs prédictifs défavorables sont l'âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, certains signes inauguraux comme les troubles moteurs, le syndrome cérébelleux, la fréquence élevée des poussées, la forme progressive (Miller et al., 1992).

Si on a pu déterminer les facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie, les études n'ont pu définir précisément les facteurs responsables des poussées. Une étude contrôlée a permis de conclure qu'il n'existe aucun facteur de risque pouvant

annoncer la poussée (Gasperini et al., 1995). Malgré tout, les infections et les stress psychologiques restent des facteurs aggravant l'évolution de la maladie.

Dans des analyses multivariées, il est intéressant de retenir quelques variables influençant le devenir de la maladie. En particulier, le nombre de poussées lors des deux première années, l'intervalle entre le début et la première poussée, l'intervalle entre le début de la maladie et l'évolution progressive et le score d'incapacité à deux ans d'évolution participent aux facteurs influençant l'évolution de la maladie (Weinshenker et al., 1991).

4. Taux de mortalité

Le taux de mortalité calculé sur une population de 1926 patients durant 5 ans n'est pas significativement différent selon les sexes alors qu'il est corrélé à l'âge de début élevé et à la forme progressive de la maladie. Le taux de mortalité est influencé aussi par les symptômes de début : favorablement si les symptômes sont une diplopie ou des signes sensitifs et défavorablement dans le cas de parésie ou de troubles sphinctériens (Poser et al., 1986). Par rapport à une population générale, une population de SEP présente une proportion de décès par suicide sept fois et demie plus élevée et 0,67 fois moins par cancers. La proportion de décès par infarctus du myocarde et par accident vasculaire cérébral est identique à la population générale (Sadovnick et al., 1991).

B. Le diagnostic

Le diagnostic de SEP repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, électrophysiologiques et radiologiques. Il n'existe aucun examen

diagnostique spécifique. Le diagnostic porte sur des critères de dissémination temporels et spatiaux.

1. Dissémination dans l'espace

La variété topographique des signes et symptômes neurologiques rencontrés s'explique par la dissémination des lésions dans l'espace. La sémiologie est très variée du fait de la multifocalité des lésions.

Les signes inauguraux selon Mac Alpine (1972) sont par ordre de fréquence décroissante :

- 40% une faiblesse motrice d'un ou plusieurs membres.
- 22% une névrite optique.
- 21% des paresthésies.
- 12% une diplopie.
- 5% un vertige.
- 5% des troubles sphinctériens.

La plupart des séries mettent au palmarès des signes inauguraux, les troubles moteurs, visuels et sensitifs. Kurtzke et Matthew ont insisté sur le caractère fréquemment polysymptomatique des signes inauguraux (33%) (Mathews, 1991). Par la suite la symptomatologie clinique est variée. L'atteinte pyramidale se retrouve dans plus de 80% des cas durant l'évolution, chez les patients ayant une forme évoluée progressive ou rémittente avec séquelles. Les atteintes cérébelleuses sont rarement inauguraux. Une atteinte du tronc cérébral ou un nystagmus se retrouvent chez 75% des patients au cours de l'évolution de la maladie. Si l'atteinte vestibulaire avec de vrais vertiges est rare, l'instabilité est fréquemment présente. Les troubles sensitifs sont variés, en particulier les signes subjectifs à type de paresthésies, dysesthésies, de sensation d'engourdissement et de marche « sur du coton ». Les troubles sphinctériens et génitaux longtemps mis de côté font partie des handicaps

les plus invalidants lors de l'évolution. Les troubles thymiques et cognitifs en particulier mnésiques se voient selon les études avec une prévalence de 13 à 65% (Brochet, 1995).

2. Dissémination dans le temps

Le critère de dissémination dans le temps amène à distinguer différentes formes en fonction de l'évolution. Celle-ci est parfois d'allure progressive mais le plus souvent elle est caractérisée par une symptomatologie regroupant des poussées et des rémissions. Si l'âge de début habituel se situe entre 30 et 40 ans, il a été décrit des formes très précoces dans l'enfance et à l'opposé des formes tardives.

Le nombre de poussées par an est variable selon les études et varie entre 0,1 et 1 (Weinshenker et Ebers, 1987). Les essais thérapeutiques ont permis grâce au groupe contrôle d'évaluer la fréquence des poussées en une année : 1,2 poussée/an pour le groupe contrôle de l'essai Bétaséron (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993) et 1,09 la première année puis 0,5/an sur 3 ans dans un essai thérapeutique sur l'azathioprine (British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group, 1988). Les poussées à long terme tendent à diminuer en fréquence. En général, le taux diminue indépendamment du handicap (Brian et Weinshenker, 1994). L'étude à Londres de Weinshenker en 1989 permet d'établir une bonne corrélation entre le pourcentage élevé de poussées précoces et le haut risque d'évoluer vers un EDSS à 6 relativement rapidement (Weinshenker et al., 1989b).

On peut résumer le mode évolutif de la maladie par les poussées avec leur fréquence, leur sévérité et leur régression ; la phase de rémission et la phase progressive primaire ou secondaire à la phase rémittente.

Selon le mode évolutif, on distingue trois formes :

- la forme rémittente (forme R), la plus fréquente, caractérisée par des poussées et rémissions dans 60% des cas.

- la forme rémittente progressive ou progressive secondaire (forme RP) caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente (20%).

- la forme progressive, ou progressive primaire (forme P), caractérisée par une évolution progressive d'emblée dans 20% des cas avec un âge moyen de début à 39 ans.

La forme rémittente représente la majorité des cas au début de la maladie. Souvent les premières poussées régressent sans séquelle. Les poussées durent de quelques jours à 6 mois, mais la majorité durent une quinzaine de jours avant de régresser. Le taux de poussées est plus important en début de maladie pour diminuer ensuite. Dans le groupe des formes rémittentes, certaines sont bénignes car les patients conservent une évolution sans séquelle ou séquelles non invalidantes. La définition la plus utilisée est celle d'un déficit minime (EDSS \leq 4) après 10 ans d'évolution. On retrouve 20 à 40% de la population atteinte d'une forme bénigne (Weinshenker, 1995). La plupart des formes rémittentes évoluent secondairement sur un mode progressif. Cette phase survient en moyenne après 7 ans d'évolution rémittente.

Les études ont cherché à établir dans les formes rémittentes, les intervalles de temps entre le début de la maladie et le moment où le handicap invalide la marche du patient. Environ 50% de la population atteint un expanded disability status scale (EDSS) à 3 ou 4 en 7,7 ans (Weinshenker et al., 1989a) et un EDSS à 6, après 15 ans d'évolution (Runmarker et Andersen, 1993). Le risque d'évoluer vers une forme progressive précocement est plus important si le début de la maladie est tardif (Brian et Weinshenker, 1994). Le nombre de poussées tendrait à augmenter avant l'installation de la forme progressive (Confavreux et al., 1980). Si la maladie a

débuté avant 25 ans, il faut respectivement 12,5 ans et 35 ans (en médiane, c'est à dire pour la moitié des cas) pour atteindre respectivement les stades disability status scale (DSS) 3 et 7. Alors que si la maladie a débuté après 39 ans, il faut 1 et 21 ans seulement pour atteindre respectivement les stades DSS 3 et 7 (Confavreux, 1993). En moyenne, l'évolution vers une forme secondairement progressive se révèle le plus fréquemment quand l'EDSS atteint 3 ou 4.

Une étude réalisée au Japon (Kira et al., 1993) s'est appliquée à déterminer les différences cliniques entre les formes rémittentes et les formes progressives primaires. Sur le plan clinique, les symptômes de début dans les formes progressives sont plus fréquemment les troubles moteurs et cérébelleux. Ces résultats indiquent une différence d'activité de la maladie entre les deux formes, particulièrement sur la composante inflammatoire des lésions et donc une implication importante dans la sélection des malades et le suivi de l'activité de la maladie dans les essais thérapeutiques (Thompson et al., 1991). Le handicap progresse plus rapidement dans les formes progressives primaires, chez les femmes, et dans le groupe ayant un âge élevé de début de la maladie (Minderhound et al., 1988).

Les infections virales, les émotions seraient des facteurs d'aggravation de la maladie (Sibley et al., 1985). Les grossesses semblent avoir un effet à court terme sur l'évolution de la maladie, avec une augmentation des poussées dans la période du post-partum (Birk et al., 1990).

3. Le pronostic

En moyenne, la marche est définitivement perturbée au terme de 6 ans d'évolution. Le malade est confiné à son domicile après 18 ans d'évolution. La survie est de 35 ans en moyenne avec des extrêmes comme en Allemagne avec une médiane de survie à 42 ans et en Norvège avec 27 ans (Riise et al., 1988). Tous les intermédiaires existent autour de ce schéma évolutif (Confavreux, 1993). Parmi les

complications létales en rapport avec la maladie, on retiendra les pneumopathies responsables de plus de 50% de la mortalité dans le groupe de patients ayant un EDSS à 8. Le taux de suicides est en augmentation depuis les 70 dernières années. Le taux de mortalité par suicide stratifié par le handicap montre un taux nettement supérieur dans le groupe de patients avec une incapacité sévère (EDSS = 7,5) (Sadovnick et al., 1992).

C. Etiologie et physiopathogénie

Pour expliquer la pathogénie de la maladie, il faut avant tout comprendre le mécanisme de l'altération de la barrière hémato-méningée (BHM) menant à une inflammation, un oedème et à la lésion démyélinisante du SNC (Poser, 1993). L'altération de la BHM résulterait de divers mécanismes incluant une perte d'un facteur protecteur ou une infection virale partageant quelques constituants antigéniques communs avec la myéline. L'altération de la BHM reste une étape obligatoire à la formation de la lésion de démyélinisation (= plaque de démyélinisation). De manière générale, on connaît l'augmentation de la perméabilité de la BHM lors d'un traumatisme crânien. Il serait donc logique de croire qu'un traumatisme entraîne une exacerbation de la maladie et donc la création de nouvelles plaques. Mais aucune étude ne montre une bonne corrélation entre un traumatisme crânien et la taille, le lieu des plaques ou encore le début d'une maladie (Poser, 1994b).

Plusieurs hypothèses de recherches se sont développées, afin de comprendre la physiopathogénie de la SEP.

1. Origine virale

La première hypothèse étiopathogénique a été virale durant plusieurs années. D'évidence, la cause virale à la maladie reste indirecte puisque aucun agent infectieux n'a été isolé dans les tissus nerveux et aucun antigène ni génome viral n'a été identifié. Mais, certains modèles viraux animaux reproduisent des lésions proches de la SEP (Cook et al., 1995.). Le plus utilisé est le modèle de l'encéphalite liée au virus de Theiler, dans lequel le mécanisme de la démyélinisation est auto-immun (Johnson, 1985). Les paraparésies spastiques tropicales ont été reliées pour certaines à une démyélinisation due à l'HTLV-1, et donc a fait suggérer l'implication de ce rétrovirus dans la SEP. L'hypothèse de l'existence d'un agent infectieux a été encouragée par la survenue d'une épidémie de SEP aux îles Féroé. En réalité, l'augmentation du taux de SEP dans l'île a été attribuée à l'afflux massif de militaires britanniques durant la seconde guerre mondiale. Malgré tout, les patients atteints de SEP ont dans leur LCR des titres élevés d'anticorps (Ac) viraux et en particulier dirigés contre la rougeole, la rubéole, le virus Epstein Barr et les paramyxovirus (Allen et Brankin, 1993). Des cultures de cellules de LCR montrent qu'elles contiennent des Ac viraux comme ceux de la rubéole ou de la rougeole (Salmi et al., 1989). Mais l'existence de réactions immunologiques croisées entre des protéines virales et des protéines myéliniques soulève l'hypothèse du possible déclenchement de la réaction auto-immune par une affection virale non spécifique. Si la pathogénie virale liée à un seul agent infectieux reste incertaine voire improbable, les infections virales seraient des facteurs déclenchants à certaines poussées (Andersen et al., 1993).

2. Origine immunologique

L'étude de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), modèle introduit par Rivers et Schwenker en 1934, et la mise en évidence par Kabat en 1942 d'une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines (Ig) dans cette affection ont débuté l'ère immunologique. Les désordres dysimmunitaires de la maladie ont posé une question : Ces anomalies sont-elles des épiphénomènes ou des facteurs pathogéniques de la maladie? Il est possible que ces deux théories soient combinées. Les recherches sur l'immunopathologie s'appuient sur la spécificité de l'atteinte de la myéline du SNC. La SEP présente des perturbations de l'immunité humorale avec l'existence d'une synthèse intrathécale d'Ig avec leur distribution oligoclonale (DO) à l'électrophorèse.

Il existe une perturbation de l'immunité cellulaire avec l'infiltration des plaques par des lymphocytes T activés, des macrophages et des plasmocytes. Une réduction du nombre et de l'activité des lymphocytes T suppresseurs est aussi observée. Les lymphocytes T jouent un rôle clef dans la régulation auto-immune de la maladie. Les lymphocytes T actifs répondent aux antigènes (Ag) présentés par les molécules de classe II du système du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présentes sur les macrophages et les astrocytes (Ffrench-Constant, 1994). Les patients porteurs d'une SEP produisent des cellules intrathécales produisant elles mêmes des Ac contre les Ag myéliniques comme la protéine basique de la myéline, les protéines protéolipidiques, les glycoprotéines de la myéline oligodendrocytaire. Certains Ac initialisent une démyélinisation et augmentent le taux de présentation d'antigène par les lymphocytes B actifs aux lymphocytes T. Les lymphocytes T produisent des cytokines en réponse aux Ag de la myéline. La production de gamma-interféron par les cellules T helper joue un rôle dans la régulation de la maladie, pendant que la production d'autres cytokines comme les facteurs de croissance bêta diminue

l'activité de la maladie. Après cette stimulation, les lymphocytes T produisent des cytokines et des médiateurs de l'inflammation et contribuent aux lésions de démyélinisation. Les dosages des cytokines produites sont essentiels pour l'initiation et le suivi de l'immunothérapie (Olsson, 1994). L'augmentation des connaissances sur ces processus a permis d'adapter de nouveaux traitements immunologiques (Hohfeld et al., 1995). En particulier, l'avancée dans la connaissance des cytokines a permis de les différencier : L'interféron gamma (IFN gamma), le tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha), le TNF bêta, l'interleukine-1 (IL-1) et l'IL-2 sont d'importants médiateurs de l'inflammation. Alors que l'IFN-alpha, l'IFN-beta, la « transforming-growth-factor-beta » (TGF-beta) et l'IL-10 ont un rôle immunosuppresseur (Weber et Rieckmann, 1995).

3. Origine génétique

Les études génétiques ont permis certainement de comprendre une partie de la pathogénie de la maladie. La maladie semble prendre son origine en Scandinavie et dans le nord-est de l'Allemagne et s'être disséminée avec les Vikings et leurs descendants (Poser, 1994a). Il existerait une susceptibilité génétique ou une absence de facteurs protecteurs dans ces populations. La preuve est l'existence d'une disparité des prévalences selon les races et l'existence de familles et de jumeaux atteints de SEP. Les premières études génétiques ont montré une liaison avec certains allèles comme HLA A3 et B7. Il est admis que la SEP est associée aux marqueurs sérologiques HLA DR2 et Dqw1. Une meilleure connaissance de cette région allélique a permis de préciser que la susceptibilité est portée par l'haplotype appelé HLA DRB1*1501, DQA 1*0102, DQB1*0602 dans la nomenclature génomique, correspondant à DR15, DQ6 selon la nomenclature sérologique la plus récente et à Dw 2 dans la nomenclature du typage cellulaire des lymphocytes T (Hillert, 1994). En fait, une association de l'haplotype Dw2 avec la SEP a été montrée partout à

travers le monde, sauf en Sardaigne. Elle est plus nette en Europe, ce qui fait considérer que Dw2 porte la susceptibilité dans les populations caucasiennes originaires de l'Europe du Nord (Hillert, 1994). L'hétérogénéité génétique a aussi été évoquée puisque d'autres haplotypes de susceptibilité ont été rapportés, dans les études japonaise, italienne et jordanienne, mais ceci mérite d'être confirmé. D'autres gènes sont des gènes de susceptibilité comme celui codant les récepteurs des lymphocytes T, les allotypes Gm des Ig G et la protéine basique de la myéline. Les marqueurs Gm qui caractérisent certaines structures des Ig G (chaîne lourde) méritent recherches. Le déséquilibre en faveur de la sous-classe IgG de type 1, constaté chez les malades, est associé à une sur-représentation d'un marqueur particulier, l'haplotype Gm1-17-21. Cependant, le déséquilibre de liaison dans la fratrie d'un patient atteint de SEP semble ne pas montrer d'importance notable dans la susceptibilité à la SEP (Hashimoto et al., 1993). Deux autres gènes candidats sont à remarquer, le facteur de nécrose tumorale (TNF alpha) qui a un probable rapport avec la sévérité d'évolution de la maladie (Sharief et Hentges, 1992), et le gène de la protéine basique de la myéline (Boylan et al., 1990).

Les études sur les jumeaux démontrent un degré de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes, aux alentours de 25% contre 6% chez les jumeaux dizygotes (Mumford et al., 1994). Une étude canadienne menée par Erbers et portant sur 5463 malades a permis de dénombrier 400 familles (environ 7%) comportant plusieurs cas. Dans cette population, il se trouvait 70 paires de jumeaux : chez les monozygotes, dans 26% des cas les deux jumeaux étaient atteints de SEP, alors qu'une telle concordance n'était observée que dans 2% des cas pour le groupe des jumeaux dizygotes. Le risque de présenter une SEP, lorsqu'un membre de la famille est atteint, a été évalué entre 1% et 5%, alors que le risque naturel est de 0,1% (Schuller, 1987).

En conclusion, plusieurs facteurs sont probablement impliqués dans la pathogénie de la SEP : le contrôle génétique du système immunitaire et son interaction avec les antigènes viraux ; la réaction de l'endothélium du SNC incluant les cytokines et leurs régulations ; les réponses gliales et axonales (Allen et Brankin, 1993).

D. Les examens complémentaires

1. Etude du liquide céphalorachidien (LCR)

L'étude du LCR apporte au diagnostic de SEP la confirmation d'une réaction inflammatoire au niveau du système nerveux central (Olsson, 1994), et elle élimine une affection infectieuse ou maligne. La mise en évidence d'une DO des Ig du LCR, sensible à 95% pour le diagnostic, et une augmentation de l'index IgG confirment la réaction inflammatoire. La DO des Ig du LCR est peu spécifique pour le diagnostic car elle peut être observée dans les atteintes neurologiques du SIDA, la syphilis, les méningites, la neuroborréliose, les neurobrucelloses... L'index IgG est le quotient du rapport IgG/albumine du LCR et du rapport IgG/albumine du sérum. Cet index permet de tenir compte de la transsudation mais aussi des anomalies éventuelles des taux d'albumine et d'IgG dans le sérum. Un index d'IgG supérieur à 0,7 est considéré comme traduisant une sécrétion intrathécale d'IgG (Poser et al., 1983) et une rupture de la BHM.

La synthèse intrathécale d'IgM détectée dans le LCR peut être corrélée à l'activité de la maladie se manifestant par une poussée récente (Sharief et Thompson, 1991) alors qu'il n'existe aucune corrélation entre cette synthèse et le degré de handicap de la maladie, l'index de progression de la maladie (échelle de Poser) ou le nombre total de plaques à l'IRM.

L'albuminorachie est corrélée à la fonction de la BHM ainsi qu'aux nombres de plaques périventriculaires et parenchymateuses ce qui n'est pas le cas de la synthèse intra-thécale d'IgG ou d'Ig A ou les autres paramètres comme la cytorachie (Baum et al., 1990).

La présence d'une DO des Ig dans le LCR reste un élément primordial pour définir un cas biologiquement défini de la classification de Poser, car les lésions

IRM sont non-spécifiques dans le groupe des patients de plus de 50 ans (Lee et al., 1991).

Le nombre de cellules dans le LCR est augmenté ($> 4/\text{mm}^3$) dans 50% des cas mais dépasse rarement 35 cellules par mm^3 .

2. Imagerie par résonance magnétique

Depuis l'introduction de l'IRM en 1981, celle-ci est devenue l'examen paraclinique le plus important dans le diagnostic de la SEP (Truyen, 1994). L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions oedémateuses et démyélinisées. Ces images apparaissent sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2 et en hyposignal sur les séquences pondérées en T1.

Les hypersignaux sur la séquence pondérée en T2 ne sont pas spécifiques de lésions de SEP, en particulier chez les sujets de plus de 45 ans. Certains caractères comme la répartition périventriculaire et la localisation sous-tentorielle sont plus évocateurs. L'IRM participe au caractère de dissémination dans l'espace et permet facilement de montrer l'existence de lésions multiples. Si l'IRM cérébrale est sensible pour détecter les lésions hyperintenses en séquence T2, celles-ci peuvent être également en rapport avec des lésions d'ordre vasculaire, traumatique ou infectieuse.

De nombreux auteurs ont cherché à déterminer des critères spécifiques et sensibles pour contribuer au mieux au diagnostic de SEP (tableau I). Les lésions (= plaques) sont définies dans les critères comme des signaux hyperintenses en séquence pondérée T2. Ces lésions ou plaques sont définies par leur taille, volume et localisation. Le diagnostic de SEP est fortement suggéré par les critères de « Paty A » s'il existe au moins 4 lésions. La plupart des auteurs insistent cependant pour ne retenir comme significatif qu'un nombre de lésions supérieures ou égales à 3, dont

une périventriculaire (« Paty B »)(Paty et al., 1988). En 1988, Fazekas et al. considéraient comme évocatrice l'existence d'au moins trois lésions avec au moins deux lésions ayant une des caractéristiques suivantes : lésion >5 mm, une lésion périventriculaire, une lésion sous-tentorielle (Fazekas et al., 1988).

Tableau I : Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive (VPP) des différents critères IRM (Offenbacher et al., 1993).

Critères	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP(%)
Au moins 3 lésions	90	71	23
Paty A	87	74	25
Paty B	87	92	50
Fazekas et al.	81	96	65

Des méthodes semi-automatiques ont été créées afin d'évaluer la taille et le volume des lésions. Ces méthodes sont plus fiables que les évaluations manuelles et réduisent le temps de travail de 60 à 15 mn (Wicks et al., 1992).

L'IRM est le plus sensible des tests paracliniques prédictifs d'une SEP cliniquement définie (Uhlenbrock et al., 1988). Elle est l'examen le plus sensible pour la détection de lésions asymptomatiques et donc participe au critère de dissémination dans le temps (Lee et al., 1991). L'IRM par rapport aux autres examens complémentaires (potentiels évoqués et étude du LCR) est à la fois le plus sensible et le plus spécifique des tests. Actuellement, l'IRM serait la meilleure méthode pour évaluer les nouvelles thérapies dans les formes rémittentes et les formes rémittentes secondairement progressives (Miller et Mc Donald, 1994). Malgré tout, devant la non-spécificité des lésions IRM spécialement chez les patients âgés de plus de 50 ans, la DO des Ig dans le LCR reste un élément primordial pour les cas biologiquement définis (Lee et al., 1991).

◆ L'activité de la maladie et l'IRM

L'IRM permet de détecter les lésions infra-cliniques. Elle permet à la fois de détecter les lésions actives et de mesurer la totalité des lésions. Dans les formes rémittentes et secondairement progressives, le rehaussement au gadolinium des lésions permet de détecter les lésions actives et donc les corréler probablement à l'activité de la maladie (Miller, 1994). Mais il reste une incertitude quant à la relation entre l'activité à court terme de l'IRM et le handicap à long terme. La sensibilité unique de l'IRM à détecter l'activité de la maladie et la nature objective des informations, révèle donc que l'IRM est un excellent examen pour le suivi des essais thérapeutiques (Barkhof et al., 1993). Une corrélation a pu être établie entre les images radiologiques IRM et tomodensitométrie (TDM) et la nature histopathologique des lésions grâce aux biopsies cérébrales. Les lésions actives prennent différents aspects radiologiques mais sont toutes relevées au produit de contraste. Les lésions inactives histologiquement sont homogènes et hypodenses à la TDM ; et hypointenses en T1 et hyperintenses en T2 à l'IRM et non relevées au gadolinium (Nesbit et al., 1991).

◆ L'IRM et les formes d'évolution

En ce qui concerne les données IRM des formes progressives de la SEP, les lésions sont en relation directe avec les manifestations cliniques du patient (Fillipi, 1995). Ces patients présentent très peu de lésions à l'IRM encéphalique et celles-ci sont très peu rehaussées au gadolinium.

Les lésions confluentes périventriculaires sont plus fréquemment retrouvées dans les formes rémittentes que dans les formes progressives primaires (Uhlenbrock et al., 1988).

Une étude au Japon s'est appliquée à déterminer les différences cliniques neurophysiologiques et radiologiques entre les formes rémittentes et les formes progressives primaires. Les lésions à l'IRM sont trois fois plus importantes dans les formes rémittentes que dans les formes progressives primaires. Le pourcentage de

lésions sous-tentorielles est significativement plus élevé dans les formes progressives primaires que dans les formes rémittentes (Kira et al., 1993).

Des différences radiologiques (IRM) significatives sont retrouvées entre les formes progressives primaires et secondaires. Une étude a été réalisée en Angleterre, chez 24 patients appariés sur l'âge, le sexe, la durée de la maladie et le handicap. Dans le groupe des formes progressives secondaires, on retrouvait 18,2 lésions par patient par an. 87% des lésions étaient relevées par le contraste. Dans le groupe des formes progressives primaires, on retrouvait 3,3 lésions par patient et par an (Thompson et al., 1991). Les observations des clichés IRM montrent que la fréquence de prise de contraste est significativement moins importante dans les formes progressives primaires que dans les formes secondairement progressives. L'inflammation est moins importante dans les formes progressives primaires. Cette hypothèse est vérifiée par les résultats anatomopathologiques des lésions du SNC par autopsie (Revesz et al., 1994).

◆ L'IRM et la cotation du handicap

L'aggravation du handicap côté par l'EDSS est corrélée positivement avec l'augmentation du volume des lésions hyperintenses à l'IRM mais de manière limite sur le plan statistique ($p=0,09$) (Van Walderveen et al., 1995). Il existe une différence significative entre les formes rémittentes et progressives et le volume et le nombre de lésions à l'IRM (total des lésions des formes rémittentes > total des lésions des formes progressives primaires). Ceci persiste quand le volume et la taille des lésions sont corrigés par l'EDSS. L'analyse montre une corrélation entre la progression clinique et les anomalies à l'IRM. Il n'existe par contre aucune corrélation entre l'EDSS et le volume total des lésions retrouvées. L'IRM est donc significativement différente suivant la forme de la SEP (Sinnige et al., 1995).

Si on compare les formes progressives primaires et secondaires sur 6 mois sans que la cotation du handicap ne s'aggrave significativement entre les deux, les IRM indiquent une différence d'activité de la maladie entre les deux formes,

particulièrement sur la composante inflammatoire des lésions. Par conséquent, la sélection des malades et le suivi de l'activité de la maladie dans les essais thérapeutiques sont importants (Thompson et al., 1991).

◆ L'IRM et les essais thérapeutiques et cliniques.

L'intérêt des études est de trouver un marqueur de l'activité de la maladie. Ce marqueur doit posséder une bonne sensibilité dans la mesure de l'activité de la maladie. De plus, ce marqueur doit être prédictif de l'avenir à long terme de la maladie (Miller et al, 1996). Un intérêt majeur a été attribué à l'IRM. Sa sensibilité quant à l'activité de la maladie est bonne dans les formes rémittentes et dans les formes secondairement progressives. Le gadolinium permet dans les séquences en T2 de relever les plaques avec une bonne corrélation avec le caractère inflammatoire de la plaque et de la demyelination (Kartz et al., 1993). Par contre la corrélation entre l'IRM et le handicap à long terme est incertaine. Dans les nombreuses études portant sur le début de la maladie avec un signe isolé comme la névrite optique rétrobulbaire suggérant la SEP, l'IRM révèle dans plus de 50% des cas des lésions multifocales asymptomatiques (Omerod et al., 1987). Le nombre et le volume des lésions restent un facteur de pronostic. L'évolution vers une SEP dans les 5 ans se retrouve dans 85% des cas des patients ayant une IRM avec au moins 4 lésions (Morrissey et al., 1993).

3. Les potentiels évoqués

Les potentiels évoqués peuvent être considérés comme l'extension de l'examen clinique (Poser et al., 1983). Mais l'IRM a remplacé les potentiels évoqués dans la recherche d'une dissémination dans l'espace. Les potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques sont utiles pour objectiver un trouble de la conduction infraclinique sur les voies visuelles, au niveau du tronc cérébral ou sur les voies

lemniscales par un retard de latence. Les potentiels évoqués visuels permettent de confirmer une atteinte du nerf optique quand il existe une latence allongée de l'onde P100. Les potentiels évoqués apportent une aide précieuse spécialement dans l'évaluation des signes cliniques douteux, en particulier les potentiels évoqués moteurs (Beer et al., 1995).

Une étude sur 68 patients a permis d'apprécier la fiabilité des PEM dans le diagnostic de SEP. Parmi les tests neurophysiologiques, les PEM sont les plus concordants avec l'IRM avec une concordance à 85% (Ravnborg et al., 1992). Les potentiels évoqués seraient plus sensibles que l'IRM pour déceler les lésions au niveau du tronc cérébral. Il faut combiner alors l'IRM et les potentiels évoqués pour détecter les lésions silencieuses du SNC (Comi et al., 1989).

4. HLA

La détermination du HLA du patient apporte un élément de plus au diagnostic de la SEP mais ne rentre dans aucune classification ou critère.

L'HLA DR2 confère un risque élevé d'évoluer vers une SEP dans les 5 ans après un symptôme isolé neurologique pouvant faire évoquer la maladie (Morrissey et al., 1993). L'association HLA DR2 et lésions à l'IRM attribuent une forte prédisposition à évoluer vers une SEP. Malgré tout, le typage HLA en routine ne présente que peu d'intérêt (Morrissey et al., 1993).

E. Les critères de diagnostic

Les critères reposent sur la mise en évidence clinique et paraclinique d'une dissémination dans le temps et dans l'espace de lésions inflammatoires démyélinisantes du SNC non expliquées par d'autres étiologies.

Au fil des années, il est apparu indispensable d'établir une définition clinique et paraclinique précise pour parler le même langage. En 1962, le premier effort a été porté par Allison et Millar classant les patients en forme précoce, probable, possible et non atteint de SEP (Kurtzke, 1988). Puis trois ans plus tard, Schumacher en 1965 établissait les critères d'une « SEP définie » (tableau II).

Puis en 1976, Rose et al. proposaient d'autres critères de diagnostic (Tableau III). L'une des plus récentes et surtout la plus utilisée des classifications dans les études et les essais thérapeutiques, est celle de Poser (Tableau IV).

Tableau II : Critères de Schumacher pour le diagnostic de SEP cliniquement définie (Schumacher et al., 1965).

1. L'examen neurologique révèle des anomalies objectives attribuées au dysfonctionnement du SNC.
2. L'examen ou l'anamnèse montrent qu'il existe au moins deux localisations expliquant les troubles neurologiques.
3. Les lésions touchent la substance blanche et les voies longues
4. La durée et l'évolution des troubles neurologiques doivent soit s'aggraver ou se stabiliser au moins durant 24 heures voire jusqu'à un mois, soit la progression est lente et dure au moins six mois.
5. Le début de la maladie est compris entre 10 et 50 ans. (donnée non obligatoire).
6. Un médecin compétent doit éliminer toutes autres pathologies pouvant expliquer la symptomatologie.

Tableau III : Critères diagnostiques cliniques pour la SEP. (Rose et al., 1976)

I. SEP cliniquement définie.

1. Deux poussées séparées par moins d'un mois **ou**,
2. Evolution progressive sur au moins six mois.
3. Signes neurologiques en rapport avec plus d'une localisation en ce qui concerne l'atteinte de la substance blanche du SNC.
4. Début de la maladie habituellement entre 10 et 50 ans.
5. Aucune autre explication possible aux troubles neurologiques.

II. SEP probable

1. Evolution par poussée mais sans confirmation clinique et présentant seulement un signe neurologique associé à la SEP **ou**,
2. Une poussée documentée avec des signes en rapport avec l'atteinte de la substance blanche et suivi par des symptômes et signes variables.
3. Aucune autre explication possible aux troubles neurologiques.

III. SEP possible

1. Anamnèse recueillant une évolution par poussée, mais aucune documentée **ou**,
2. Signes neurologiques objectifs insuffisants pour confirmer l'atteinte multifocale de la substance blanche.
3. Aucune autre explication possible aux troubles neurologiques.

Tableau IV : Critères de Poser (Poser et al., 1983)

Catégories et sous-classes	Nombre de lésions			
	Nombre de poussées	Clinique	Para-clinique	LCR (DO)
A. Cliniquement certaine				
CDMSA1	2(a)	2(a,b)	na	na
CDMSA2	2(a)	1	1(c)	na
B. Biologiquement certaine				
LSDMSB1	2(a)	1	1	(+)
LSDMSB2	1	2(a)	na	(+)
LSDMSB3	1	1	1(a)	(+)
C. Cliniquement probable				
CPMSC1	2(a)	1	(-)	(-)
CPMSC2	1	2(a)	(-)	(-)
CPMSC3	1	1	1(a)	(-)
D. Biologiquement probable				
LSPMSD1	2(a)	(-)	(-)	(+)

CDMS : SEP cliniquement certaine

LSDMSB : SEP biologiquement certaine

CPMSC : SEP cliniquement probable

LSPMSD : SEP biologiquement probable

(a) séparé dans le temps et dans l'espace

(b) une lésion dans le temps documentée par un examen clinique objectif

na : non concerné

F. Les échelles de cotation

La SEP peut être responsable d'une déficience (perte de substance ou altération physiologique d'une fonction ou d'une structure psychologique ou anatomique), d'une incapacité (réduction partielle ou totale de la capacité à accomplir une activité), un handicap (résulte de la déficience ou de l'incapacité et limite ou interdit l'accomplissement d'un rôle considéré comme normal) (Charpentier, 1991).

De nombreuses échelles existent en ce qui concerne la cotation du handicap d'une SEP. Elles sont parfois fastidieuses et difficiles d'emploi, et elles souffrent d'une mauvaise corrélation inter-observateurs. C'est pour cela que de nombreux auteurs s'évertuent à créer une échelle facile d'utilisation, fiable et ayant une bonne corrélation inter-observateur. Nous ne parlerons que des échelles spécifiques de la SEP. Le programme EDMUS inclue sa propre échelle d'évaluation, l'EIS, mais aussi l'échelle étendue de cotation de l'incapacité (EDSS) et l'index d'ambulation (AI).

1. Disability Status Scale ou échelle de cotation de l'incapacité (DSS)

Elle comprend 11 stades et est effectuée en recueillant les données de l'examen neurologique du patient et ses capacités de déambulation (Kurtzke, 1955) (Annexe A).

2. Functional Systems ou systèmes fonctionnels

Ces échelles ont été au fil du temps améliorées pour définitivement aboutir en 1982 à leurs formes définitives. Elles sont destinées à compléter le DSS et évaluent 8

fonctions (pyramidale, cérébelleuse, tronc cérébral, sensitive, vésico-sphinctérienne, visuelle, mentale et autres) (Kurtzke, 1981) (Annexe B).

3. Expanded Disability Status Scale ou échelle étendue de cotation de l'incapacité (EDSS)

Elle correspond à une dichotomie de chacun des stades DSS (Annexe C). L'obtention du score EDSS nécessite toujours une cotation préalable des systèmes fonctionnels (Kurtzke, 1983). Le niveau de handicap à l'EDSS serait un facteur pronostic intéressant mais non infaillible (Miller et al., 1992). La validité de l'échelle EDSS revient en grande partie à l'évaluation des systèmes fonctionnels permettant une analyse quantitative et qualitative des anomalies et reflète la localisation des lésions et l'activité de la maladie (Kurtzke, 1989).

La séparation entre les scores EDSS et DSS est étroite, particulièrement pour les scores du milieu de l'échelle : ceci a pour conséquence de rassembler les scores soit vers le haut, soit vers le bas produisant une distribution bimodale (Rodriguez et al., 1994). Sur ces échelles, de nombreuses critiques ont été émises. L'idée de Kurtzke était de vouloir faire correspondre la lésion neuro-anatomique avec le score du système fonctionnel (Kurtzke, 1989). Mais, cette idée s'est vue controversée. Les lésions relativement petites au niveau du tronc cérébral ou de la moelle épinière sont capables d'altérer de façon marquée les signes neurologiques alors que les lésions plus étendues au niveau des hémisphères cérébraux peuvent n'être responsables que de quelques signes (Willoughby et Paty, 1988). D'autres critiques existent, comme les définitions trop imprécises que chaque examinateur interprète différemment, ou la carence d'évaluation des troubles des membres supérieurs, de l'altération des fonctions cognitives. La validité de l'échelle est néanmoins reconnue (Roullet et al., 1988). La reproductibilité est élevée (Goodkin et al., 1992). Les études sur la concordance entre examinateurs ont permis d'établir quelques recommandations

utiles dans les essais cliniques ou thérapeutiques. Il faut une différence d'au moins un point EDSS pour qu'un changement dans le score reflète une réelle modification de l'activité de la maladie (Noseworthy et al., 1990). Dans les essais thérapeutiques, ce critère est utilisé pour définir l'amélioration ou l'aggravation de la maladie (Kurtzke, 1994).

4. Ambulation Index ou index d'ambulation (AI)

Elle se base exclusivement sur les capacités de déambulation, seul ou avec aide (Hauser et al., 1983) (Annexe D). Elle est valide en tant que mesure des incapacités de déambulation. Elle est reproductible et la concordance entre examinateurs est satisfaisante (Francis et al., 1991). Le grand avantage de cette échelle est la distance raisonnable de 8 mètres utilisée comme juge d'aggravation de la déambulation, distance pouvant être contrôlée objectivement.

5. Illness Severity Score ou cotation de sévérité de la maladie (ISS)

Elle est composée d'une série de pondérations correspondant aux résultats de la cotation par la DSS et par les systèmes fonctionnels. Elle prend également en compte l'activité de la maladie et son évolution (Mickey et al., 1984) (Annexe E et F).

6. Neurologic Rating Scale ou échelle de cotation neurologique (NRS)

Elle se base sur les systèmes fonctionnels. Elle évalue ces fonctions en normale, atteinte légère, atteinte modérée ou sévère (Sipe et al., 1984) (Annexe G).

D'autres échelles comme le Minimal Record Disability ou échelle minimale d'invalidité (Kurtzke, 1981) ou encore le Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score ou cotation de base de la SEP (Mumford, 1993) ont été créées.

Encore récemment, de nouvelles échelles ont été évaluées et utilisées. Holol et al. ont développé une « Disease steps » ou « stades de la maladie » pour coter le handicap des SEP (Tableau V). Elle comporte six niveaux et un niveau « inclassable » (Holol et al., 1995).

Tableau V : « Disease steps » = « stades de la maladie »

Niveaux	Description
0	Normale
1	Handicap moyen, signes et symptômes modérés
2	Handicap modéré, anomalies visibles
3	Utilisation de la canne récente et utilisation intermittente
4	Utilisation de la canne ancienne, utilisation permanente
5	Utilisation de support bilatéral
6	Confiné au lit
U	Inclassable

La classification grâce à cet échelle est rapide et simple. La répartition des patients est bimodale comme avec l'EDSS. La concordance inter-observateur est

excellente pour la « disease steps » ou « stades de la maladie » ($\kappa=0,8$) et modéré pour l'EDSS ($\kappa=0,54$) (Holol et al., 1995).

L'EDSS reste l'échelle la plus utilisée dans toutes les études cliniques et les essais thérapeutiques. L'échelle DSS mesure le statut neurologique du patient. Cette échelle se subdivise pour devenir EDSS définissant le type et la sévérité de l'incapacité.

G. Le traitement

1. Le traitement symptomatique

Il faut différencier les traitements symptomatiques visant à diminuer la spasticité, à rééduquer afin de préserver une indépendance de la marche, à prévenir les complications, et à adapter le patient à son environnement. Le traitement symptomatique vise également à rééduquer les troubles vésicosphinctériens, à traiter les douleurs, les troubles thymiques, les tremblements, la fatigue. La fatigue reste une complication de la maladie. La fatigue serait significativement diminuée sous Amantadine (Krupp et al, 1995).

2. Les traitements des poussées

Les corticoïdes restent le seul traitement des poussées à des doses optimales de 500 mg à 1 gramme durant 3 à 5 jours (Ebers, 1994). En revanche, ils ne sont pas utilisés de façon prolongée, car ils n'ont pas d'action démontrée sur le cours évolutif de l'ensemble de la maladie. Il a été discuté un traitement limité par une corticothérapie orale à dose moyenne, mais il n'y a pas d'accélération de la rémission (Beck et al., 1992). Les schémas thérapeutiques peuvent être aussi une

cure de solumedrol à la dose de 1g/j les 3 premiers jours, éventuellement complétée de 500mg/j les trois jours suivant et de 250mg/j les trois derniers jours. Le relais est assuré en ambulatoire sous la forme d'une corticothérapie orale à l'aide de la prednisolone ou methylprednisolone, à raison de 60 mg/j la première semaine, 40 mg/j la deuxième semaine et de 20 mg/j la troisième semaine (Confavreux, 1994b).

3. Le traitement de fond

Il a pour objet d'empêcher la survenue de nouvelles poussées et de nouveaux handicaps. Sa stratégie reste fondée sur la théorie auto-immune de la maladie. Il est ainsi proposé des thérapeutiques immunosuppressives.

◆ L'azathioprine (Imurel)

Il est le plus utilisé depuis 1967. Les essais contrôlés contre placebo et randomisé permettent de conclure à une diminution significative des poussées et du score de l'examen neurologique quantifié (Ebers, 1994). Une méta-analyse sur les 7 essais thérapeutiques concernant l'azathioprine, conclue que le nombre de poussées est significativement diminué dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Quatre études sur six après 1 an et cinq études sur cinq après deux ans de traitement ont montré une différence non significative concernant les variations de l'EDSS en faveur du groupe traité. La méta-analyse a montré, une différence significative, après deux ans de traitement, en faveur de l'azathioprine (Yuldkin et al., 1991).

L'azathioprine est le mieux toléré des immunosuppresseurs. Sa durée doit être limitée à 10 ans, car le risque de cancer s'accroît après cette période.

◆ La ciclosporine

Elle est fortement déconseillée, car ses effets secondaires ne sont pas acceptables comportant de graves risques cancérigènes. L'étude comparant la

ciclosporine à l'azathioprine n'a pas révélé de différence significative quant à l'efficacité. Donc, si on doit tenir compte de la balance/bénéfice risque, l'azathioprine est plus indiqué que la ciclosporine.

◆ Le cyclophosphamide

Il est réservé au traitement d'attaque des formes graves. Il existe un intérêt dans le groupe des formes progressives primaires. Avec un traitement d'entretien tous les deux mois, 38% des patients étaient stabilisés contre 24% dans le groupe non traité. Il est agressif et non dénué de danger. Les résultats étaient prometteurs (Cook et al., 1986 ; Hauser et al., 1983). Ce traitement est associé à de nombreux effets secondaires: aménorrhée, infections urinaires, troubles digestifs. Certains auteurs déconseillent ce traitement étant donné ses effets secondaires et ses résultats insuffisants.

◆ L' interféron β

Il existe trois types d'interféron : alpha, bêta et gamma. L'interféron gamma est connu pour son activité pro-inflammatoire sécrété par les lymphocytes T activés. Les essais thérapeutiques avec cette molécule ont été catastrophiques, puisqu'il y a eu aggravation de la maladie.

Une étude multicentrique nord américaine a étudié un IFN β recombinant de type 1b, le Bétaséron, chez 372 patients ayant une SEP rémittente récente et peu évoluée. Il existe une réduction de 30% du taux de poussées après deux ans de traitement dans le groupe traité par 8 milli unités internationales (MUI) de IFN β . A trois ans, 73% des patients étaient stables dans le groupe 8 MUI contre 61% dans le groupe placebo (Paty et al., 1993). Ces résultats encourageants, ont pris du poids avec les études radiologiques (IRM). L'accumulation de lésions au cours des trois ans diffère significativement entre les groupes. La moyenne de surface de lésions a diminué de 6,2% sous 8 MUI d' IFN β (Paty et al., 1993). La taille modeste de l'effet et le stade précoce de la maladie expliquent probablement l'absence d'effet

sur le handicap. La spasticité est diminuée grâce à l'interféron beta-1b (Lublin et al., 1996). Il a été récemment commercialisé en France. Les deux critères principaux d'efficacité sont la fréquence annuelle des poussées et le nombre de patients exempts de nouvelle poussée.

D'autres agents immunosuppresseurs sont encore en cours d'étude comme la mitoxantrone dans les formes actives et graves progressives primaires ou un immunosuppresseur spécifique comme le copolymer 1.

A côté des thérapeutiques médicamenteuses, il est à l'étude des traitements utilisant **des champs magnétiques**. Les études ont porté sur des patients souffrants de SEP à forme progressive. L'application de champs magnétiques pico Tesla produit une amélioration durable du handicap. Au contraire, l'administration de mélatonine (3 mg per os), produit une rapide exacerbation du handicap. L'application d'un champ magnétique rend réversible l'aggravation. La glande pinéale pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la SEP puisque la mélatonine est sécrétée par la glande pinéale (Sandyk, 1992).

Actuellement, les glucocorticoïdes restent le meilleur traitement des poussées et l'interféron le seul qui réduit le nombre et la sévérité des poussées (Silberberg, 1994). En fonction des formes, les traitements de fond ont une activité différente. Le Bétaséron® garde sa principale indication dans les formes rémittentes. Les formes secondairement progressives pourraient répondre efficacement à de faibles doses de méthotrexate et de cladribine. Malheureusement les thérapeutiques pour les formes progressives sont moins prometteuses que pour les autres formes (Polman et Hartung, 1995).

III. Le programme "European database for multiple sclerosis" (EDMUS)

Le programme EDMUS est une base de données concernant les éléments cliniques, biologiques et radiologiques de la SEP. Le concept du programme EDMUS ne vise pas à remplacer les données cliniques mais il a été créé pour faciliter les recherches en matière de SEP. Les priorités ont été accordées aux données quantitatives et qualitatives biologiques, radiologiques et électrophysiologiques, aux symptômes et aux données descriptives. Ce programme ne se substitue pas aux notes cliniques.

Des fonctions automatiques ont été incorporées dans le programme pour préserver une logique dans les dates, générer des index par exemple l'index IgG. Le logiciel réalise automatiquement une classification de Poser, une classification selon l'évolution mais aussi selon la sévérité d'évolution de la maladie (Confavreux, 1994b).

Le nom des patients est inclus dans les dossiers. Plusieurs mesures de confidentialité ont été prises pour préserver l'anonymat. Ces procédés ont reçu l'accord du Comité National Informatique et Liberté (CNIL). Un mot de passe protège l'entrée du logiciel. Un procédé automatique permet de supprimer les noms lors de l'exploitation ou lors d'envoi de données. Les échanges entre centres lorsqu'ils sont nécessaires se réalisent donc de façon anonyme.

Les dates clefs de l'évolution de la SEP correspondent à des événements marquants tel qu'une poussée, une rémission, une phase de progression, une phase de séquelle. Tous ces états doivent être définis pour utiliser un langage commun et obtenir une meilleure concordance entre les centres. En recherche clinique, il faut notamment définir ce que l'on appelle une poussée mais également connaître les symptômes qui sont non spécifiques dans le cadre de la SEP comme les crises

d'épilepsie, la dépression, l'altération de la conscience, les céphalées, les lésions des nerfs périphériques à l'exception des nerfs oculomoteurs, le nerf trijumeau, le nerf facial (Poser et al., 1983).

A. Historique

Deux systèmes de standardisation et d'informatisation ont été développés séparément pour la SEP : EDMUS à Lyon et MS-COSTAR à Vancouver (Confavreux et al., 1995). Le programme MS COSTAR a pour objectif une standardisation des données concernant la SEP. Ce logiciel est exploité dans le Nord de l'Amérique, dans 23 centres aux Etats-Unis contre un seul en Europe. A l'heure actuelle à Vancouver, 3500 patients sont répertoriés. Malheureusement le langage informatique utilisé, le MUMPS est incompatible avec le programme EDMUS (Paty et al., 1994).

Une base de données a pris naissance à Lyon en 1976 servant de fondation au projet EDMUS. Un atelier visant à établir le programme, a débuté à Lyon le 21 et 22 septembre 1990, avec l'objectif de devenir Européen. Un comité EDMUS composé de membres européens a été nommé. En 1991, la première version du logiciel apparaît et est testée par ce comité (Confavreux et al., 1992). Le logiciel est disponible en version définitive depuis Octobre 1992. Au 31 Août 1993, 58 centres Européens utilisent le logiciel. Il a fallu 2 ans de 1990 à 1992, sous les auspices de la Commission de la Communauté Européenne dans le cadre de la première « European Concerted Action for MS » pour que le projet EDMUS soit opérationnel.

B. La forme

1. Le support

Le programme a été développé avec le logiciel de base de données OMNIS. Il s'utilise à la fois sur MACINTOSH (APPLE) et IBM PC compatibles. Une mémoire vive d'au moins 4 Mega octet est nécessaire ainsi qu'un disque dur de 40 Mega Octets. La version 2.2 est actuellement utilisée. La version 3.0 est en cours de préparation (Confavreux et al., 1995).

2. La description

Trois grandes parties peuvent être individualisées. Le remplissage des items ne doit pas dépasser quelques minutes.

◆ **Partie n°1 : La feuille d'identification (Annexe H).**

Elle concerne l'identité du patient et les noms des praticiens référents. A cette occasion un numéro est attribué au patient pour l'étude entière.

◆ **Partie n°2 : La base de données.**

Cette partie concerne les antécédents cliniques, les dates clefs de la progression du handicap non réversible, les dates clefs de l'évolution de la maladie en terme de poussées et de progression. Il peut s'ajouter des commentaires généraux quant à la présentation particulière du début de la maladie. Dans cette dernière partie, un item "wait and see" (attendre et voir) peut être utilisé à chaque fois que le diagnostic de SEP est douteux. Certaines données sont obligatoires et sont inscrites dans des encadrements en gras. Chaque poussée et le début de la phase progressive sont

signalées dans la feuille des « dates clefs de l'évolution ». Cela permet une description chronologique des événements de la maladie, et une classification en fonction de l'évolution de la maladie :

- rémittente (R)
- rémittente progressive (RP)
- progressive (P)

Les symptômes observés doivent être entrés de manière très précise.

◆ Partie n°3 : Etat actuel (Current status)

A chaque examen du patient correspond un état, qui regroupe à un moment donné:

- la situation clinique avec la quantification du handicap.
- les symptômes et les signes.
- les résultats des potentiels évoqués moteurs (PEM), des potentiels évoqués sensitifs (PES), des potentiels évoqués visuels (PEV), des potentiels évoqués auditifs (PEA). Pour chaque examen, une place est laissée afin d'enregistrer les détails.
- les résultats biologiques du liquide céphalo rachidien (LCR)
- une appréciation générale sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les IRM itératives est également prévue. Une place est attribuée pour l'enregistrement des données de base sur les lésions, mais aussi sur les résultats des tomodensitométries cérébrales.
- le traitement immunologique.

Ces données doivent être documentées en rétrospectif à chaque fois qu'il existe un intérêt pour l'évolution de la maladie et en prospectif à chaque fois que le patient est vu. Chaque addition de nouvelles données, permet de mettre à jour la forme en fonction du mode d'évolution de la maladie, son degré de sévérité en fonction de la progression de l'handicap et de classer le patient en fonction des critères de Poser.

C. Règles pratiques pour une bonne codification

Les cadres en traits gras sont à remplir obligatoirement, et ceux en traits fins sont facultatifs. Les dates sont enregistrées dans la forme suivante : jj/mm/aa. Quand une date précise d'un mois n'est pas connue on utilisera comme jour le milieu du mois.

Pour certains items, plusieurs réponses suggérées sont affichées. Chaque réponse s'exclue mutuellement. Le codage est le suivant :

ND = « not done » = non fait

- = l'examen est fait mais le résultat est négatif.

+ = l'examen est fait mais le résultat est positif.

D. Le fond

1. L'identification (Annexe H)

Le code de l'individu et celui de l'hôpital est déterminé par l'utilisateur. Il ne faut jamais oublier de remplir la date du premier examen. La date de la dernière information est automatiquement générée par le programme après la plus récente date enregistrée dans les autres parties de l'enregistrement. De ce fait, il génère la date la plus récente du suivi du patient.

Une place est réservée aux données génétiques : la gémellité éventuelle, l'ethnie, le typage HLA, et les autres cas dans la famille.

2. Les antécédents (Annexe I = MS - Background)

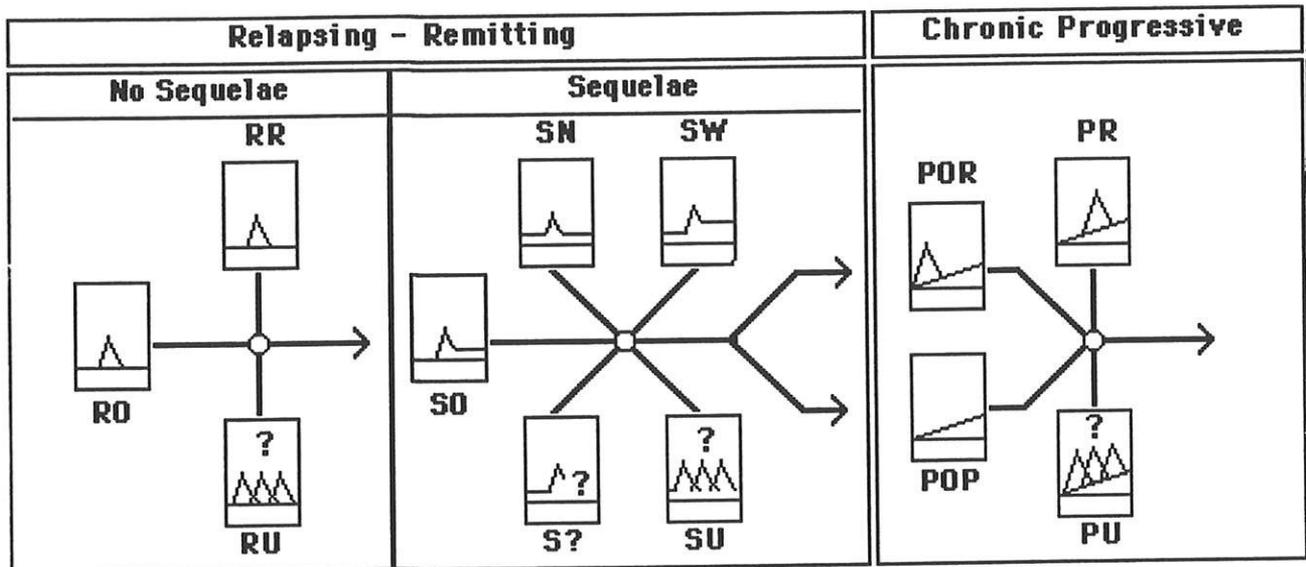
Quatre autres items concernent les antécédents personnels:

- Les autres pathologies
- Les grossesses
- Les maladies liées ou pouvant interférer avec la SEP
- Les présentations particulières : Par exemple, ADEM (encephalomyélite aiguë disséminée), TM (myélite transverse), syndrome de DEVIC.

3. Les dates clés de l'évolution (Annexe J = MS- Course key -dates)

En ce qui concerne le schéma général, les différentes formes de la maladie sont déduites de la description chronologique des événements (poussées et début de la phase progressive). Comme il est montré dans la figure n°1, deux phases distinctes sont prises en compte pour l'évolution.

Figure n°1 : Diagramme de l'évolution de la maladie dans EDMUS



◆ Phase « poussée rémission » = « relapsing remitting » = RR

Les poussées sont séparées par des périodes cliniques inactives. Elles sont définies par l'apparition de nouveaux symptômes, leur réapparition ou leur aggravation, durant plus de 24 heures. Il s'agit habituellement d'un début subaigu suivi d'un plateau puis d'une amélioration complète ou incomplète. L'aggravation transitoire d'un symptôme associé à une élévation de la température n'est pas considérée comme une poussée. La poussée doit être séparée de la dernière par au moins un mois. Ainsi les symptômes apparaissant dans le mois font partie de la même poussée (Poser et al., 1983).

Dans la phase RR, on distingue les formes sans séquelles et celles avec séquelles. Selon le schéma d'évolution de la maladie à partir des événements, les patients seront classés (figure n°1). La codification du programme permet de différencier les événements grâce à une suite de lettres :

Période non séquellaire = « R » :

- RO : Poussée du début de la maladie
- RR : Poussée suivante avec une rémission complète et date de début de la maladie identifiée.
- RU : Poussée avec une chronologie inconnue mais actuellement sans séquelle et en rémission.

Période séquellaire = « S » :

- SO : Début de la période séquellaire
- SN : Poussée suivante sans aggravation
- SW : Poussée suivante avec aggravation
- S? : Poussée avec un doute sur l'aggravation.
- SU : Poussée avec une chronologie inconnue.

◆ Phase chronique progressive = P

Elle est définie comme l'aggravation progressive des signes et des symptômes neurologiques sur un minimum de 6 mois et elle peut être associée à des poussées sans phase de plateau (Weiner et Ellison, 1983). Selon le schéma d'évolution de la maladie à partir des événements, les patients seront classés. La codification du programme permet de différencier les événements grâce à une suite de lettres :

- POP : Début de la phase progressive sans poussée inaugurale
- POR : Début de la phase progressive avec poussée inaugurale
- PR : Poussée durant la progression
- PU : Poussée durant la progression avec une chronologie inconnue

Le début de la période progressive doit être entré avec POR ou POP, ces derniers s'excluant mutuellement. Dès que la phase progressive a débuté, les seules possibilités d'événement sont PR ou PU.

Donc la description du premier événement est obligatoire pour chaque patient. Le début de la maladie est donc connu (date) et clairement inscrit (RO, SO, POR, POP).

Pour chaque événement, les symptômes sont codés :

UK : Symptômes inconnus

LE : Troubles moteurs au niveau des membres inférieurs

UE : Troubles moteurs au niveau des membres supérieurs

SS : Symptômes sensitifs

SP : Troubles sphinctériens

SX : Troubles sexuels

FM : Troubles concernant le nerf facial moteur

FS : Troubles concernant le nerf facial sensitif

OM : Troubles de l'oculomotricité

VE : Troubles vestibulaires ou cochléaires

BB : Troubles bulbaires

ON : Névrite optique

PS : Troubles psychiatriques

MT : Détérioration mentale

OT : Autres

4. Les dates clefs du handicap irréversible (Annexe K = MS - non reversible disability key-dates)

L'échelle DSS de Kurtzke a servi de modèle pour les cliniciens et les recherches sur la SEP. Une autre échelle a été adaptée afin de ne pas mélanger des indices fonctionnels avec des indices d'ambulation, mais aussi obtenir une plus grande facilité d'utilisation pour les événements rétrospectifs. L'échelle est donc basée sur l'ambulation et les capacités de déplacement incluant le périmètre de marche et les aides utiles aux mouvements. L'échelle de handicap utilisé dans EDMUS se nomme EIS (EDSS adaptée) (Confavreux, 1994a) (Annexe Z'). Il est néanmoins possible d'utiliser dans le programme l'EDSS et l'index d'ambulation de Hauser. Le niveau de handicap établi doit être obligatoirement plus grave que le précédent pour être saisi dans la base de donnée EDMUS.

Une partie est réservée au décès du patient et à sa cause et en particulier si elle est en relation avec la maladie.

A partir de ces informations, le système génère des classifications. Chaque donnée utile est extraite du fichier pour générer la place du patient dans la classification.

◆ **La classification en fonction de l'évolution de la maladie** (Confavreux et al., 1980).

- Le groupe « rémittent » : Le type de maladie débutant par RO ou SO et continuant par les événements ultérieurs RR ou SN ou SW.

- Le groupe « rémittent progressif » : Le type de maladie débutant par RO ou SO et continuant par des événements suivants POR ou POP.

- Le groupe des « primaires progressifs » : La maladie débute par POR ou POP. Elle est définie comme l'aggravation progressive des signes et des symptômes neurologiques sur un minimum de 6 mois et elle peut être associée à des poussées ou non.

L'originalité de la classification vient des deux sous-groupes avec ou sans poussée surajoutée appartenants au groupe des formes progressives.

◆ **La classification en fonction de la sévérité d'handicap** (Confavreux et al., 1980) :

- La forme hyperaiguë : EIS \geq 7 atteint en moins de cinq ans.
- La forme aiguë : EIS \geq 7 atteint dans un intervalle de cinq à dix ans.
- La forme subaiguë : EIS \geq 7 atteint dans un intervalle de 10 à 15 ans.
- La forme intermédiaire : EIS \geq 7 atteint au-delà de 15 ans.
- La forme bénigne : EIS \leq 3 se maintient depuis plus de 15 ans.
- La forme non classée : Elle comprend les autres cas.

◆ **La classification diagnostique :**

Elle utilise la classification de Poser. Les items utiles sont regroupés sous les trois critères de la classification de Poser :

- La dissémination dans le temps est confirmée grâce aux dates clefs de l'évolution.
- La dissémination dans l'espace (clinique, paraclinique).
- Les anomalies quantitatives ou qualitatives des Ig du LCR.

◆ **Classification en fonction du degré de handicap :**

Pas de handicap : EIS = 0 ou 1 ou 2

Handicap modéré : EIS = 3 ou 4 ou 5 ou 6

Handicap sévère : EIS = 7 ou 8 ou 9 ou 10

5. Commentaires (Annexe L = comments)

Les commentaires sont libres. L'utilisation de mots clefs est conseillée pour les patients sous protocoles thérapeutiques. Cette fenêtre permet de répertorier si du LCR, du tissu nerveux ou d'autres prélèvements biologiques ont été conservés dans une banque biologique.

Un cadre est réservé au diagnostic en attente = « Wait and see »

6. "Current status" = Etat actuel (Annexe M = current status : clinical scoring)

L'état actuel du patient est documenté par quatre échelles. L'EIS est obligatoirement évaluée. L'échelle EDSS, l'index d'ambulation, les scores

fonctionnels de Kurtzke sont facultatifs. Il est précisé si cet état est estimé de manière prospective ou rétrospective.

7. Traitement immunologique (Annexe N = immunological treatments)

Le traitement immunologique peut être saisi en langage libre, mais certaines propositions sont mises à la disposition du médecin, comportant des abréviations de trois lettres correspondant à un type de traitement:

- COR : Corticoïdes
- AZA : Azathioprine
- CSA : Ciclosporine A
- TLI : Irradiation totale lymphocytaire
- IFN : Interféron
- PSP : Plasmaphérèse

8. Signes et symptômes (Annexe O = symptoms and signs)

Chaque signe ou symptôme doit être inscrit de manière très détaillée si possible.

9. IRM (Annexe P = MRI and other exams)

Au moment de l'inclusion dans le fichier, les résultats de la première TDM crânienne et de la première IRM doivent être précisés.

Trois types de lésions sont considérés, les signaux hyperintenses en séquence T2, les signaux hypointenses en séquence T1, les lésions dont l'intensité est rehaussée par le gadolinium en T1. Les signaux peuvent être localisés (périvertriculaire, dans la substance blanche). Il est encore possible de noter le caractère fortement suggestif des lésions en faveur de la SEP.

10. Electrophysiologie et LCR (Annexe Q = electrophysiology and CSF)

Les résultats des potentiels évoqués auditifs, visuels, moteurs et sensitifs sont consignés de manière simple (normaux ou anormaux) sans autre précision.

Les résultats de l'examen du LCR sont saisis, tel que la cytorachie avec des données quantitatives et qualitatives, la protéinorachie, l'albuminorachie, les Ig. De plus, les valeurs de l'albumine et des Ig sanguines sont saisies afin qu'automatiquement l'index IgG (Delpech et Litchau, 1972) soit calculé par le logiciel. L'immunoélectrophorèse du LCR doit faire apparaître l'éventuelle DO des Ig.

IV. MATERIEL ET METHODES

A. MATERIEL

1. Le programme EDMUS

Le programme est opérationnel depuis le mois de mai 1995 à Limoges. Le logiciel est installé sur un MACINTOSH (APPLE) dans sa version 2.2. Dans un premier temps, son utilisation a permis de saisir des données rétrospectives concernant les patients atteints de SEP suivis dans le service de Neurologie de Limoges depuis 1990. Puis les données prospectives ont été saisies grâce aux consultations et nouvelles hospitalisations des patients.

◆ Le mode d'utilisation

Grâce à des fiches de recueil, les données étaient recueillies lors des consultations ou des hospitalisations. Secondairement, la saisie dans le programme EDMUS se réalisait plus facilement. L'utilisateur était automatiquement guidé par le programme EDMUS fenêtre par fenêtre (par exemple, la saisie d'un nom de jeune fille ou d'éventuelles grossesses ne peuvent se remplir que si le sexe est féminin). Une vérification automatique est installée pour maintenir une logique (par exemple, la date d'entrée d'un événement est comparée à la date de l'événement précédent pour maintenir une chronologie exacte). Le maintien d'un ordre chronologique dans les dates, se retrouve de la même manière pour les dates clefs du handicap et son niveau (par exemple, un EIS chiffré à 3 le 15/06/1995, ne peut être chiffré à 2 le 16/06/1995). Un signal d'erreur signale tout illogisme de saisie. Des données sont générées par le programme à chaque nouvelle entrée d'information. La durée

d'évolution de la maladie est calculée et le patient est classé selon son mode d'évolution.

◆ **Les utilisateurs**

Chaque neurologue du CHU de Limoges établissait la fiche utile à la saisie de données en fonction de son examen clinique et des données paracliniques.

La saisie était réalisée par un médecin dans un deuxième temps.

2. La population étudiée

Parmi les patients atteints de SEP suivis au CHU de Limoges par les médecins du service de Neurologie depuis 1990, 199 patients ont été inclus dans le programme EDMUS du premier Mai 1995 au premier Mai 1996. Deux cent cinquante deux « current status » ou « état actuel » dont 143 rétrospectifs et 109 prospectifs correspondaient au nombre de patients inclus depuis un an.

B. METHODES

Nous avons voulu comparer chaque critère étudié en fonction de l'âge de début, en fonction de la forme d'évolution de la maladie et en fonction du sexe à chaque fois que cela était possible.

1. Recueil des données grâce à « la sélection globale »

Certains résultats ont été établis grâce au procédé de sélection globale disponible dans le programme EDMUS. Huit écrans de recherches étaient à notre disposition :

1. Démographie (Annexe R)
2. Antécédents (Annexe S)
3. Début de maladie et évolution (Annexe T)
4. Handicap résiduel (Annexe U)
5. Symptômes (Annexe V)
6. Diagnostic (Annexe W)
7. Commentaires (Annexe X)
8. Paraclinique (Annexe Y)

L'utilisation de « la sélection globale » dans EDMUS, permettait de sélectionner des items dans les différentes fenêtres afin de caractériser la population cherchée (Annexe Z). Par cette méthode de recherche, une description de la population avec les antécédents, ou les formes d'évolution ont été possibles. Les recherches concernant le début de la maladie avec les âges de début, les signes et symptômes de début étaient également possibles ainsi qu'une caractérisation de l'évolution, des différentes classifications, des données paracliniques et de l'échelle EIS.

2. Autres moyens de recueils de données

D'autres recherches plus pointues nécessitaient l'utilisation du logiciel de manière plus élaborée. Grâce aux possibilités de la base de données OMNIS, dans

laquelle a été programmé EDMUS, il a été faisable d'accéder à chaque variable du logiciel. Une brève description de ces variables est donnée lors de ces recherches, ce qui les facilite. Néanmoins, EDMUS étant structuré selon quatre fichiers différents, qui possèdent chacun de nombreuses variables, les sélections voulues ont été complexes. Après sélection, les données ont été extraites puis exportées sous format de transfert vers un tableur puis un logiciel d'analyse statistique.

Ces recherches ont concernées les échelles de cotation et en particulier les données EDSS et l'AI de Hauser. Toutes les moyennes effectuées étaient issues de ce mode de recherche. Les comparaisons d'aggravation des handicaps en fonction des différentes échelles ainsi que les études de concordance ont pu être réalisées.

3. Méthodologie statistique

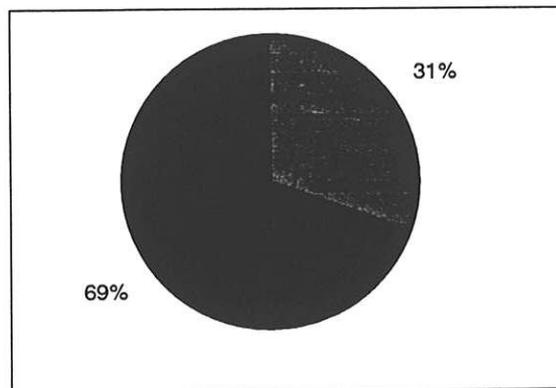
Les moyennes des variables quantitatives ont été comparées en fonction des variables qualitatives par un test de Student, un test U de Mann-Whitney (dans le cas d'une variable à deux niveaux) ou un test H de Kruskal-Wallis (pour une variable à plus de deux niveaux) en fonction des effectifs. Un coefficient de corrélation ou un test des rangs de Spearman ont été utilisés pour évaluer la corrélation entre deux variables quantitatives. Les variables qualitatives ont été comparées entre elles par le test du Chi-2 de Pearson ou par le test exact de Fisher, en fonction des effectifs théoriques. Le coefficient Kappa a été calculé pour estimer la concordance existante entre deux échelles. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques était de 0,05.

V. RESULTATS

A. Description de la population

Sur les 199 patients, 138 étaient des femmes et 61 des hommes (figure n°2). Le sex ratio était de 0.44. Cinq patients étaient décédés. Parmi ces patients, quatre étaient décédés de causes en relation avec la maladie et un de septicémie.

Figure n°2 : Distribution de la population en fonction des sexes



1. Les antécédents

Les données ethniques permettaient de différencier 197 caucasoïdes et 2 non caucasoïdes. Aucun cas de gémellité n'était signalé sur les 199 patients. Parmi les femmes, 77 ont eu au moins une grossesse soit 45% de la population féminine. Parmi la population, 4,5% (9) des cas étaient des formes familiales.

2. Les formes selon l'évolution

Parmi les 199 patients, 73,4% (146) étaient porteurs de formes rémittentes (R), 20,1% (40) de formes progressives (P), 6,5% (13) de formes rémittentes secondairement progressives (RP). Dans le groupe des formes progressives, il a été possible de différencier deux sous-groupes : les patients ayant des poussées surajoutées (11,6%) ou non (8,5%). Le groupe des formes rémittentes a pu également se diviser en deux sous-groupes, les formes rémittentes sans séquelle (20,6%) et les formes rémittentes avec séquelles (52,8%) (Tableau VI). Parmi tous ces groupes, il n'existait pas de différence significative entre les deux sexes.

Tableau VI : Nombre de patients par forme d'évolution.

Les formes	Tous (%)	Hommes (%)	Femmes (%)
R	146 (73,4)	41 (67,2)	105 (76,1)
R sans seq	41 (20,6)	13 (21,3)	28 (20,3)
R avec seq	105 (52,8)	28 (45,9)	77 (55,8)
RP	13 (6,5)	5 (8,2)	8 (5,8)
P	40 (20,1)	15 (24,6)	25 (18,1)
P sans pous.	23 (11,6)	9 (14,7)	14 (10,4)
P avec pous.	17 (8,5)	6 (9,8)	11 (8,0)

3. La moyenne d'âge globale de la population

La moyenne d'âge globale était de $45,5 \pm 3,3$ ans. Pour les hommes, la moyenne d'âge était plus jeune ($43,6 \pm 11,2$ ans), que pour les femmes ($46,2 \pm 14,1$ ans) sans différence significative.

Suivant les formes d'évolution, la moyenne d'âge variait. Dans le groupe des formes rémittentes, elle était de $42,3 \pm 12,5$ ans et significativement différente des

moyennes d'âges des formes progressives ($p < 0,001$) et secondairement progressives ($p < 0,01$) respectivement de $54,0 \pm 11,2$ ans et $54,4 \pm 14,0$ ans.

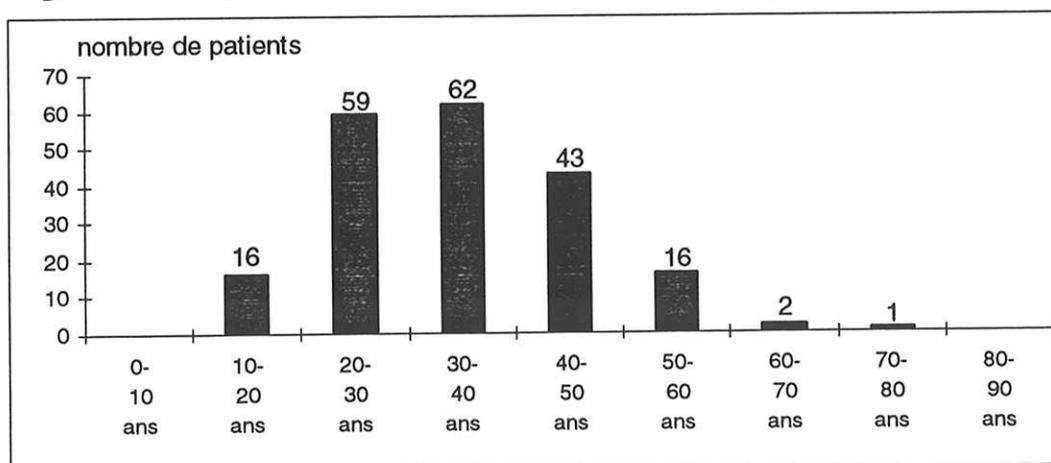
B. Résultats concernant le début de maladie

Le délai moyen entre le début de la maladie et la première consultation dans le service toutes formes confondues était de $5,2 \pm 7,9$ mois. Pour les formes R, il était de $4,0 \pm 6,5$ mois et pour les formes progressives de $10,0 \pm 10,9$ mois ($p < 0,01$).

1. La moyenne d'âge de début

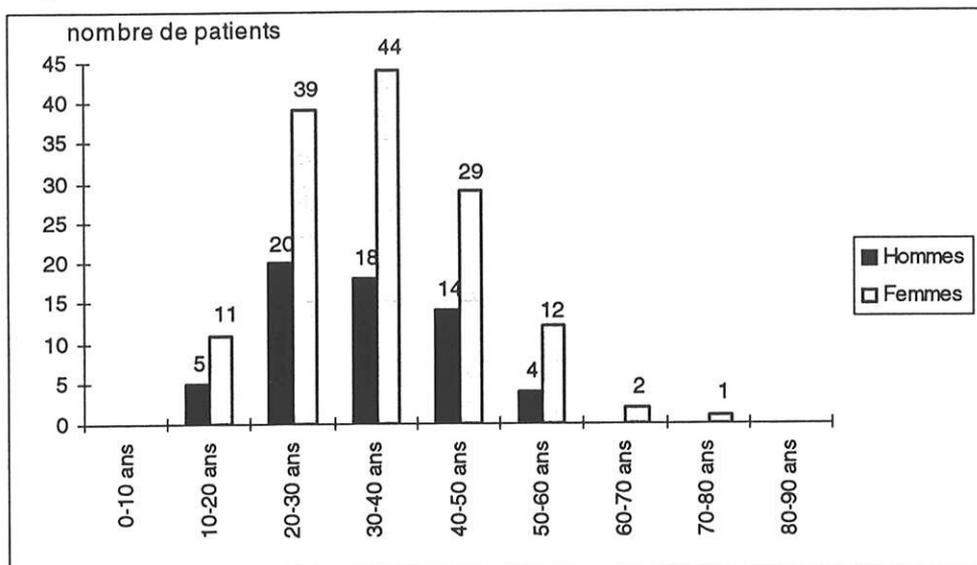
La moyenne d'âge globale de début de la maladie était de $34,5 \pm 11,0$ ans. Les patients débutaient pour 61% (122) des cas leur maladie entre 20 et 40 ans (figure n°3).

Figure n°3 : Age de début de la maladie de toute la population



◆ En fonction du sexe (figure n°4)

Figure n°4 : Age de début de la maladie en fonction du sexe



Il n'existait pas de différence significative selon le sexe pour l'âge de début de la maladie. En moyenne, l'âge de début chez les hommes était de $33,5 \pm 10,0$ ans et chez les femmes de $35,0 \pm 11,4$ ans.

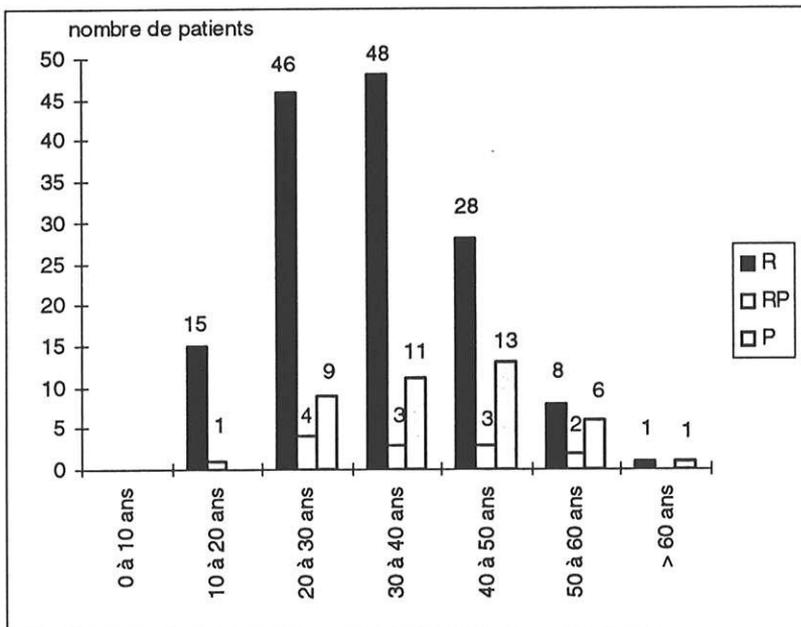
◆ En fonction de la forme d'évolution (Tableau VII)

Tableau VII : Age de début de la maladie en fonction de la forme d'évolution

Age de début (ans)	R % (n)	RP% (n)	P% (n)
15 à 20	10,3 (15)	7,7 (1)	0,0 (0)
20 à 25	13,7 (20)	7,7 (1)	10,0 (4)
25 à 30	17,8 (26)	23,1 (3)	12,5 (5)
30 à 35	22,5 (33)	15,4 (2)	15,0 (6)
35 à 40	11,0 (16)	7,7 (1)	12,5 (5)
40 à 45	13,0 (19)	15,4 (2)	20,0 (8)
45 à 50	6,2 (9)	7,7 (1)	12,5 (5)
50 à 55	3,4 (5)	0,0 (0)	10,0 (4)
55 à 60	2,0 (3)	15,4 (2)	5,0 (2)

On peut schématiser les âges de début de la maladie en fonction des formes. Le pic de fréquence pour la forme P se situait entre 40 et 45 ans, alors que pour la forme R, il se situait entre 30 et 35 ans et pour la forme RP entre 25 et 30 ans (Figure n°5).

Figure n° 5 : Ages de début en fonction des formes



En comparant les âges de début en fonction des formes, il existait une différence significative entre les formes progressives ($39,3 \pm 11,1$ ans) et les formes rémittentes ($33,1 \pm 10,6$ ans) ($p < 0,05$). Il n'existait pas de différence significative entre les formes rémittentes et les formes rémittentes secondairement progressives ($36,6 \pm 12,0$ ans).

2. Signes et symptômes de début

Le programme EDMUS permet de faire la différence entre les symptômes de début de la maladie de manière globale regroupant l'atteinte des fibres longues, l'atteinte du tronc cérébral ou encore la névrite optique. Mais aussi il permet de

détailler les signes neurologiques objectifs qui font apparaître à nouveau la névrite optique précisant alors si il existe une baisse de l'acuité visuelle ou une dyschromatopsie ou des douleurs oculaires.

◆ Symptômes (Tableau VIII)

Les symptômes de début étaient par ordre de fréquence décroissante toutes formes confondues : l'atteinte des fibres longues (42%), l'atteinte des fibres longues et du tronc cérébral (17%), la névrite optique (14%), l'atteinte du tronc cérébral (11%) si on considérait l'atteinte monosymptomatique. Les atteintes polysymptomatiques de début se chiffraient à 25% des cas. Il était impossible de connaître les symptômes de début dans 8% des cas.

Tableau VIII : Symptômes de début en fonction de la forme d'évolution (nombre de patients)

Formes	LT	B	ON	LT+B	ON+LT	ON+B	ON+B+LT
R	60	19	26	25	2	4	4
R sans seq.	17	7	7	5	0	4	0
R avec seq.	39	12	19	20	1	0	4
RP	2	2	3	4	1	0	2
P	27	1	0	6	1	0	1
P avec pous.	10	0	0	4	0	0	1
P sans pous.	17	1	0	2	1	0	0
Toutes formes	89	22	29	35	4	4	7

LT = « long tract » = Fibres longues

B = « brainstem » = Tronc cérébral

ON = « optic neuritis » = Névrite optique

Si on comparait les formes R et les formes P en fonction de leurs symptômes de début, la névrite optique était le symptôme débutant dans 25,9% des cas pour les formes rémittentes et dans 5,5% des cas pour les formes progressives ($p < 0,01$). En ce qui concerne l'atteinte des fibres longues comme symptôme de début, il existait aussi une différence significative entre les deux formes ($p < 0,001$).

♦ Signes de début (Tableau IX)

Toutes formes confondues, la maladie débutait préférentiellement par ordre de fréquence décroissante par une névrite optique, des atteintes motrices des membres inférieurs, des troubles sensitifs, des atteintes motrices des membres supérieurs et inférieurs et des atteintes vestibulaires. Les troubles psychiatriques de début représentaient 10 cas (3 cas des formes P, 7 cas des formes R) toujours associés à un autre symptôme. Un seul cas a débuté sa maladie avec des troubles sphinctériens ; il s'agissait d'une forme progressive.

Tableau IX : Signes de début en fonction de la forme d'évolution

Signes de début	LE+UE (%)	ON (%)	SS (%)	OM (%)	VE (%)	SP (%)	LE (%)
Toutes formes	10,4	35,1	19,5	3,9	9,0	0,0	22,1
R	6,8	42,3	23,7	5,1	8,5	0,0	13,6
RP	25	50,0	0,0	0,0	25	0,0	0,0
P	21,5	0,0	7,1	0,0	7,1	2,5	64,3

LE : Troubles moteurs au niveau des membres inférieurs

UE : Troubles moteurs au niveau des membres supérieurs

ON : Névrite optique

SS : Signes sensitifs

OM : Troubles de l'oculomotricité

VE : Troubles vestibulaires ou cochléaires

SP : Troubles sphinctériens

La névrite optique était le signe le plus fréquent dans les formes R et les formes RP, alors que les formes P débutaient plutôt par une atteinte motrice des membres inférieurs.

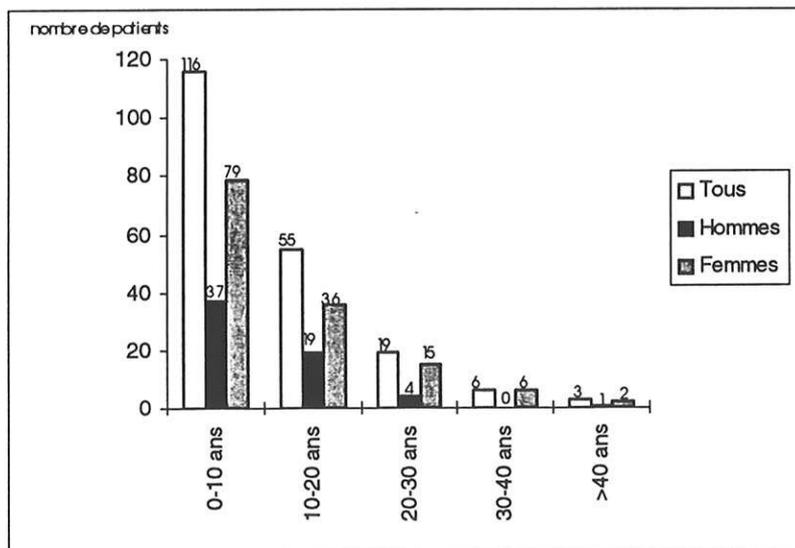
C. Résultats concernant l'évolution de la maladie

1. La durée de la maladie

◆ En fonction du sexe

La durée globale de la maladie était de $10,9 \pm 9,2$ ans. Entre les hommes et les femmes, il n'existait pas de différence significative : Hommes : $11,2 \pm 9,9$ ans ; Femmes: $10,1 \pm 7,6$ ans (figure n°6).

Figure n°6 : La durée de la maladie en fonction du sexe



◆ La durée de la maladie en fonction des formes d'évolution

Les formes progressives avaient une durée moyenne de maladie plus longue ($14,7 \pm 10,6$ ans) que les formes rémittentes ($9,2 \pm 8,2$ ans) ($p < 0,001$). La durée de maladie la plus longue concernait le groupe des formes rémittentes secondairement progressives ($17,7 \pm 9,6$ ans).

♦ La durée entre le début de la maladie et le deuxième événement

Le délai moyen entre le début de la maladie et le second événement était de $5,0 \pm 7,0$ ans. Ce délai pour le groupe des formes R était de $4,5 \pm 6,6$ ans et pour les formes RP de $4,2 \pm 5,9$ ans ; ces délais n'étaient pas significativement différents. En revanche, il existait une différence significative entre les formes P avec un délai de $9,4 \pm 9,8$ ans et les formes R ($p < 0,03$).

D. Résultats concernant les classifications

1. Classification en fonction de la sévérité d'évolution du handicap (tableau X)

Tableau X : Répartition en fonction de la forme et de la sévérité

	R (%)	RP (%)	P (%)	TOUS (%)
Hyperaiguë	2,1	0,0	7,5	3,1
Aiguë	4,1	23,1	2,5	5,0
Subaiguë	2,7	7,7	5,0	3,5
Intermédiaire	6,8	15,4	22,5	10,5
Bénigne	0,0	0,0	0,0	0,0
Non classée	84,3	53,8	62,5	77,9

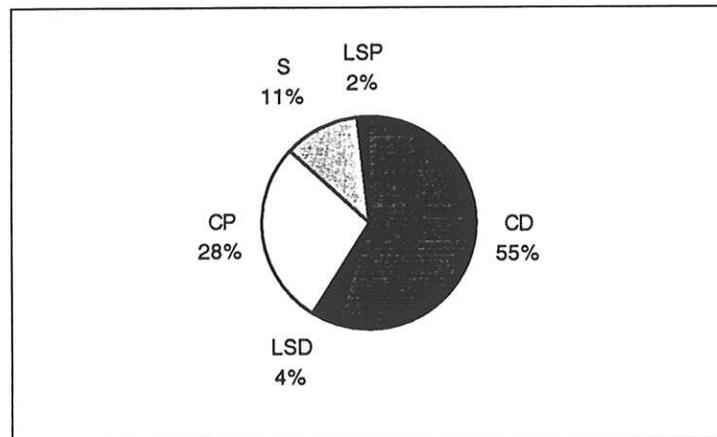
Aucune forme bénigne n'a été retrouvée.

La majorité des patients étaient encore non classés (77,9%).

2. Classification de Poser (Figure n°7)

Le critère de dissémination dans le temps était observé dans 68% des cas, et le critère de dissémination dans l'espace, dans 73% des cas.

Figure n°7 : Répartition de la population en fonction de la classification de Poser



CD : cliniquement certaine

CP : cliniquement probable

LSD : biologiquement certaine

LSP : biologiquement probable

S : suspecte

Il n'existait aucun cas vérifié par l'anatomopathologie.

◆ Répartition selon la forme d'évolution (Tableau XI)

En fonction des formes d'évolution, la classification de Poser était significativement corrélée à la durée de la maladie ($p < 0,001$), au délai entre le début et le second événement ($p = 0,07$) et à la sévérité du handicap ($p < 0,005$). L'âge de début n'était pas corrélé à la classification de Poser de manière significative. Malgré tout, si on comparait les différents groupes de la classification de Poser, les patients

du groupe LSP avaient la moyenne d'âge la plus jeune ($31,2 \pm 8,4$ ans) et ceux du groupe CP la moyenne d'âge la plus âgée ($37,6 \pm 13,1$ ans).

Tableau XI : Classification de Poser en fonction des formes d'évolution

	R (%)	RP (%)	P (%)
V	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CD	87 (59,6)	12 (92,3)	9 (22,5)
LSD	7 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,5)
CP	36 (24,7)	1 (7,7)	20 (50,0)
LSP	4 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
S	12 (8,2)	0 (0,0)	10 (25,0)

LSD : biologiquement certaine

CD : cliniquement certaine

CP : cliniquement probable

LSP : biologiquement probable

S : suspect

V : vérifié

En comparant les moyennes des scores EIS de chaque groupe de la classification de Poser, les moyennes les plus basses (correspondant donc à un handicap moins sévère) se retrouvaient dans les groupes LSP et LSD. Les moyennes étaient plus élevées dans les groupes CP et CD ($p < 0,001$)(Tableau XII).

Tableau XII : Classification de Poser en fonction de l'EIS

Classification de Poser	Moyenne des EIS
CD	$4,0 \pm 2,6$
CP	$4,4 \pm 2,4$
LSD	$1,8 \pm 1,4$
LSP	$1,2 \pm 0,5$

E. Résultats concernant la paraclinique

1. Le LCR

L'étude des LCR révélait que la cytorachie était normale dans 59% des cas. Seuls 12% des LCR retrouvaient une DO des Ig. Sur 34 index IgG pouvant être calculés, 21 étaient significatifs (Index > 0,7) (tableau XIII).

◆ Résultats du LCR en fonction des formes (Tableau XIII)

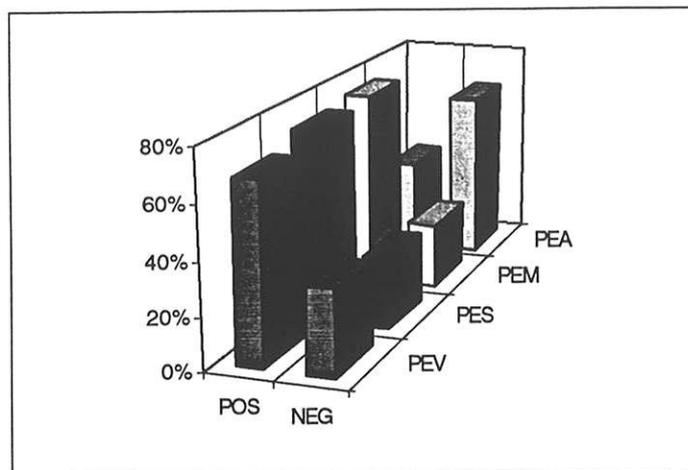
	R	RP
DO positive		
n (%)	14,1 (9)	25,0 (1)
DO négative		
n (%)	85,9 (55)	75,0 (3)
Index IgG significatif		
n (%)	60,0 (18)	0,0 (0)
Index IgG non significatif		
n (%)	40,0 (12)	0,0 (0)

2. Les potentiels évoqués

L'histogramme (figure n°8) permet de résumer les pourcentages de positivité (POS) et de négativité (NEG) des potentiels évoqués moteurs (PEM), des potentiels évoqués sensitifs (PES), des potentiels évoqués auditifs (PEA) et des potentiels évoqués visuels (PEV).

Les PEA étaient négatifs dans 65% des cas, alors que les PEM étaient positifs dans 75%, les PES dans 73%, les PEV dans 68% des cas, toutes formes confondues.

Figure n°8: Les potentiels évoqués



◆ Résultats des potentiels évoqués en fonction des formes (Tableau XIV)

Tableau XIV : Les résultats des potentiels évoqués en fonction des formes d'évolution

	R	RP	P
PEA positifs % (n)	28,7 (23)	85,7 (6)	38,9 (7)
PEM positifs % (n)	68,2 (30)	100,0 (3)	100,0 (11)
PEV positifs % (n)	64,6 (51)	100,0 (6)	75,0 (12)
PES positifs % (n)	67,9 (53)	66,7 (4)	95,0 (19)

3. La radiographie (Figure n°9)

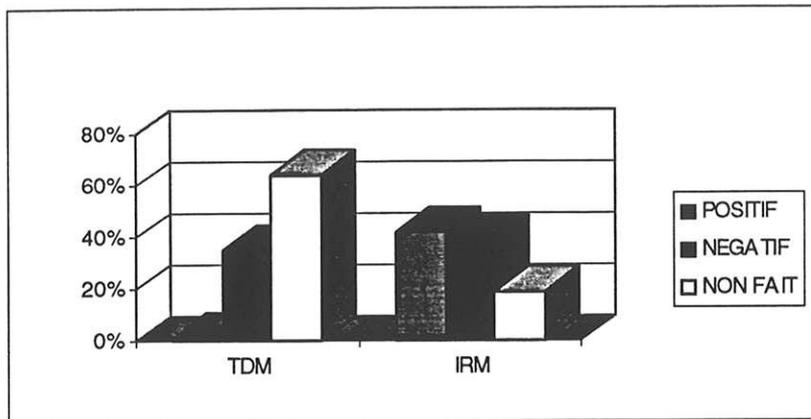
Les résultat IRM en fonction des formes se répartissait de la manière suivante (Tableau XV)

Tableau XV : Résultats des IRM en fonction des formes d'évolution

Formes d'évolution	IRM positive	IRM négative
R % (n)	50,4 (59)	49,6 (58)
RP % (n)	55,5 (5)	44,5 (4)
P % (n)	46,6 (14)	53,4 (16)

Le TDM était plus rarement réalisé que l'IRM dans le diagnostic de la SEP.

Figure n°9 : IRM et TDM



F. Résultats concernant les échelles de cotation

1. EIS

Dans la base de données, les degrés de handicap se répartissaient de la manière suivante :

EIS = 0-2 : 37,2% (74)

EIS = 3-6 : 41,2% (82)

EIS = 7-10 : 21,6% (43)

En moyenne l'EIS le plus haut atteint dans le fichier était de $4,1 \pm 2,6$. Selon les formes d'évolution, les différences étaient significatives ($p < 0,001$) entre les formes rémittentes ($3,3 \pm 2,4$) et progressives ($6,0 \pm 1,7$) mais aussi entre les formes rémittentes et les formes rémittentes secondairement progressives ($6,5 \pm 1,7$) ($p < 0,001$).

Les délais entre le début de la maladie et un EIS à 3 ou un EIS à 7 n'étaient pas significativement différents en fonction de la forme d'évolution. En moyenne, toutes

formes confondues, le délai pour atteindre un EIS à 3 était de $3,8 \pm 4,6$ ans et un EIS à 7, $14,4 \pm 8,5$ ans. Plus la durée de la maladie était longue, plus le handicap était grave ($p < 0,001$). Il existait une corrélation limite entre âge de début de la maladie et degré du handicap ($p = 0,054$).

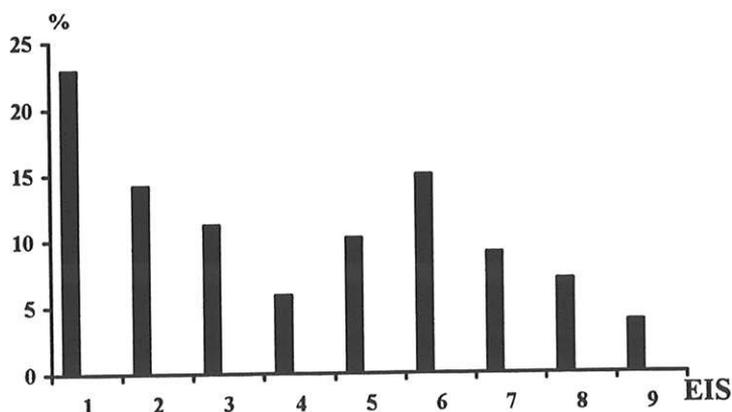
Le délai moyen toutes formes confondues pour aboutir à un handicap modéré est de $9,7 \pm 9,1$ ans et à un handicap sévère de $14,8 \pm 8,7$ ans.

La moyenne des EIS de début pour les formes progressives était de $4,9 \pm 0,1$ et donc plus sévère que pour les formes rémittentes avec une moyenne de $2,1 \pm 0,1$, la différence étant significative ($p < 0,001$).

Avec l'EIS, la pente d'aggravation du handicap était de 0,086 (IC95% : 0,036-0,137) pour la forme progressive et de 0,178 (IC95% : 0,142-0,214) pour la forme rémittente ($p < 0,05$).

La répartition globale de la population en fonction des différents stades EIS est résumée figure n°10.

Figure n° 10 : Répartition de la population en fonction de l'EIS.



2. EDSS

Dans la base de données, les degrés de handicap se répartissaient de la manière suivante :

EDSS = 0-2 : 37,4%

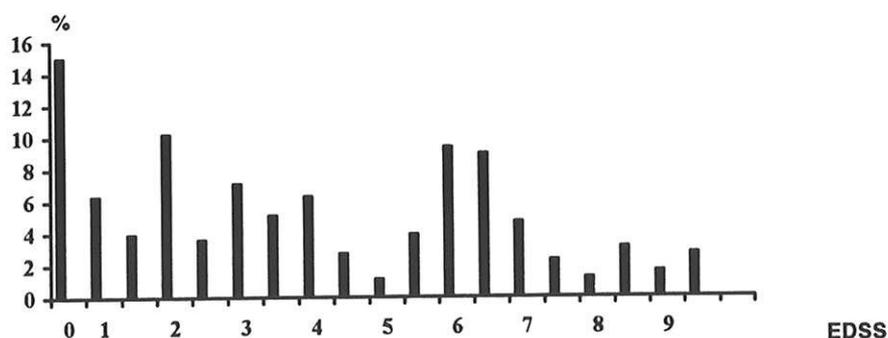
EDSS = 3-6 : 44,9%

EDSS = 7-10 : 17,7%

En moyenne l'EDSS le plus haut atteint dans le fichier était de $3,9 \pm 2,8$. Selon les formes d'évolution, les différences étaient significatives entre les formes rémittentes ($3,2 \pm 2,7$) et progressives ($6,0 \pm 2,0$) ($p < 0,001$) mais aussi entre les formes rémittentes et rémittentes secondairement progressives ($6,1 \pm 2,6$) ($p < 0,001$).

La répartition globale de la population en fonction des différents stades de l'EDSS est résumée dans la figure n°11.

Figure n°11 : Répartition de la population en fonction de l'EDSS.



La moyenne des cotations EDSS de début pour les formes progressives était de $6,0 \pm 2,0$ et donc plus sévère que pour les formes rémittentes avec une moyenne de $3,2 \pm 2,7$, la différence étant significative ($p < 0,001$).

Avec l'EDSS, la pente d'aggravation du handicap était de 0,096 (IC95% : 0,042-0,150) pour la forme progressive et de 0,189 (IC95% : 0,149-0,230) pour la forme rémittente ($p < 0,001$).

3. AI

Avec l'AI, la pente d'aggravation du handicap était de 0,116 (IC95% : 0,049-0,182) pour la forme progressive et de 0,190 (IC95% : 0,148-0,231) pour la forme rémittente, il n'existait pas de différence significative ($p > 0,05$). Il existait une différence significative de la cotation par l'AI au début de la maladie ($p < 0,05$).

4. EIS versus EDSS

Nous avons établi un tableau de concordance en fonction des définitions de chaque niveau des échelles. Par exemple le niveau 1 de l'échelle EIS se définissant comme « aucun handicap, signes minimes à l'examen neurologique », correspond à trois niveaux (0,1 et 1,5) de l'échelle EDSS (Tableau XVI)

Tableau XVI : Tableau de correspondance entre l'EIS et l'EDSS

EIS	EDSS
1	0/1/1,5
2	2/2,5
3	3/3,5
4	4
5	4,5/5/5,5
6	6/6,5
7	7/7,5
8	8/8,5
9	9/9,5

Nous avons repris tous « les current status » de la base de données et établi les pourcentages de concordances. Nous avons différencié « les current status » rétrospectifs et prospectifs (Tableau XVII).

Tableau XVII : Concordance entre l'échelle EIS et EDSS.

EIS/EDSS	Concordance rétrospective (%)	Concordance prospective (%)
1-0/1/1,5	77	97
2-2/2,5	66	62
3-3/3,5	54	44
4-4	20	40
5-4,5/5/5,5	44	81
6-6/6,5	93	100
7-7/7,5	33	64
8-8/8,5	50	64
9-9/9,5	0	100

En rétrospectif, la concordance globale est de 60%.

En prospectif, la concordance globale est de 77%.

L'étude de concordance entre les deux échelles que sont l'EIS et l'EDSS montrait de manière globale une concordance correcte avec un kappa de 0,68 (IC 95% : 0,60-0,75). Les données prospectives avaient une concordance modérée avec un kappa de 0,55 (IC 95% : 0,40-0,69). En rétrospectif, la concordance était bonne avec un kappa de 0,74 (IC 95% : 0,66-0,82).

5. EIS versus AI

Nous avons établi un tableau de concordance en fonction des définitions de chaque niveau des échelles (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Tableau de correspondance entre l'EIS et AI.

EIS	AI
0	0/1
1	0/1
2	0/1
3	2
4	3
5	3
6	4/5
7	6/7
8	8
9	9

Tableau XIX : Concordance entre l'échelle EIS et AI.

EIS-AI	Concordance rétrospective (%)	Concordance prospective (%)
1-0/1	86	100
2-0/1	29	67
3-2	56	55
4-3	100	40
5-3	81	56
6-4/5	52	80
7-6/7	79	75
8-8	36	50
9-9	100	-

En rétrospectif, la concordance était de 60%.

En prospectif, la concordance était de 67%.

L'étude de concordance entre les deux échelles que sont l'EIS et l'AI montrait de manière globale une concordance correcte avec un kappa de 0,68 (IC 95% : 0,59-0,77). Les données prospectives avaient une concordance modérée avec un kappa de 0,60 (IC 95% : 0,45-0,75). En rétrospectif, la concordance était légèrement meilleure avec un kappa de 0,66 (IC 95% ; 0,58-0,74).

VI. DISCUSSION

Nous avons pu réaliser une première étude descriptive d'une population atteinte de SEP en Haute-Vienne suivie au CHU de Limoges, grâce au logiciel EDMUS. A l'heure actuelle et à notre connaissance, seul Trojano en Italie s'est servi du programme EDMUS pour publier une analyse multivariée concernant les facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie (Trojano et al., 1995). Ses résultats regroupaient comme dans notre étude des données rétrospectives et prospectives.

A notre connaissance en France, trois études ont fait l'objet d'une publication concernant une analyse épidémiologique et clinique d'une population de SEP sans le support d'EDMUS. En 1980, Confavreux faisait l'analyse de l'évolution et du pronostic de la SEP sur 349 patients (Confavreux et al., 1980). En 1987, Confavreux se posait la question sur une éventuelle zone à haut risque dans le sud-est de la France. Les prévalences respectives à Chalon sur Saône et à Avignon étaient de 58 et 49 pour 100 000 habitants (Confavreux et al., 1987). La plus récente des études concerne le sud ouest de la France, montrant une prévalence de 38/100 000 habitants (Roth et al., 1994). C'est donc avec des outils comme le logiciel EDMUS que les recherches, centre par centre pourront être complétées.

En réalisant cette étude descriptive, nous avons pu juger de la facilité d'utilisation de la base de données mais aussi de ces imperfections ou carences dans la saisie de données et dans les recherches.

A. La population atteinte de SEP

1. Données démographiques

Notre population étudiée comportait 199 individus. La répartition en fonction du sexe se rapprochait de 2 femmes pour un homme (sex ratio =0,44). La prédominance du sexe féminin avec en moyenne un sex ratio de 0,5, est déjà largement connue dans cette maladie (Sweeney et al., 1986).

Parmi les patients, il y a eu cinq décès : 4 attribués à la maladie et un à une septicémie. Il n'y a eu aucun cas de suicide. Par rapport à une population générale, une population de SEP présente pourtant, une proportion de décès par suicide sept fois et demie plus élevée (Sadovnick et al., 1991).

Notre population était ethniquement homogène avec 197 caucasoïdes et deux non caucasoïdes d'origine d'Afrique du nord. Donc nos résultats étaient en rapport avec les recommandations de Poser en ce qui concerne la sélection de la population sur le plan ethnique. L'importance de ce critère pour les études épidémiologiques est connue (Poser, 1994a), car le facteur ethnique joue un rôle primordial dans la pathogénie de la maladie et influence donc les prévalences de la maladie et ses critères.

Parmi les patientes, 45% d'entre elles ont eu une grossesse. Il existe une aggravation possible de la maladie dans le post-partum avec une recrudescence des poussées (Birk et al., 1990). Malgré tout, les patientes restaient désireuses d'avoir un enfant. Il a été impossible de savoir si les grossesses étaient antérieures à la découverte de la maladie ou au décours de cette dernière.

La sclérose en plaque est une maladie de l'adulte jeune entre 30 et 40 ans. La moyenne d'âge globale de notre population était de $45,5 \pm 3,3$ ans et donc en accord avec la définition de la SEP (Brochet, 1995). Les études réalisées en Angleterre de

1985 à 1993 ont révélé des moyennes d'âges globales entre 48,6 ans et 50 ans (Robertson et al., 1995). Il n'existait pas de différence significative entre les deux sexes. Dans notre étude, on remarque une tendance à ce que les hommes soient plus jeunes ($43,6 \pm 11,2$ ans) sans significativité.

Il est intéressant de relever les différences de moyenne d'âge des groupes en fonction de la forme de la maladie. En effet dans notre étude, la différence était nettement significative entre le groupe R et P ($p < 0,001$). Le groupe R était distinctement plus jeune ($42,3 \pm 12,5$ ans) que les groupes RP et P ($54,0 \pm 11,2$ ans). Cette différence s'explique par l'âge de début précoce (en moyenne 29 ans) dans les formes R et tardif dans les formes RP et P (en moyenne 39 ans) (Confavreux, 1980).

La répartition de notre population en fonction des formes restait dans les limites des données classiques de la littérature. Les formes R restaient prépondérantes avec 73,4% des cas ; les formes P avec 20,1% et les formes RP avec 6,5% étaient moins représentées. Classiquement, le pourcentage est de 60% pour les formes R et de 15 à 20 % pour les formes RP (Brian et Weinshenker, 1994). On notait donc un pourcentage plus élevé de formes R et moins élevé pour les formes RP. Notre différence est dûe très probablement à la sur-estimation des formes R et la sous-estimation des formes RP. Cette dernière provenait très vraisemblablement de l'importance des données rétrospectives extraites de dossiers qui bien souvent étaient imprécis sur l'évolutivité de la maladie. Il était plus facile d'identifier les poussées que le passage à la forme progressive.

L'originalité du fichier est de différencier deux sous-groupes dans les formes P (Confavreux et al., 1992). Notre groupe P se scindait en groupe avec poussée(s) surajoutée(s) (11%) et sans poussée surajoutée (8%). Il serait intéressant de suivre ces patients dans le temps afin de comprendre ou de mettre en évidence les différences pouvant exister entre ces deux sous-groupes et de pouvoir comparer

l'histoire naturelle de la maladie entre la forme RP et la forme P avec poussée(s) surajoutée(s) (Brian et Weinshenker, 1994).

2. Histoire naturelle de la maladie

a) Début de la maladie

C'est une maladie de l'adulte jeune, sans qu'il y ait de différence entre les hommes et les femmes (Brochet, 1995). La moyenne d'âge globale de début de la maladie était de $34,5 \pm 11,0$ ans. Pour 60% des cas, leur maladie débutait entre 20 et 40 ans (figure n°3). Par contre, selon la forme de la maladie, les âges différaient. La moyenne d'âge de début des formes R était la plus jeune ($33,1 \pm 10,6$ ans) et significativement différente de celle du groupe P débutant la maladie plus tardivement ($39,3 \pm 11,1$ ans). Ces moyennes d'âge reflètent les données de la littérature. L'étude récente en Italie ayant pour base le projet EDMUS, présentait des moyennes d'âge plus jeunes que les nôtres (R = $24 \pm 7,7$ ans ; RP = $27 \pm 8,3$ ans ; P = $31 \pm 8,3$ ans) (Trojano et al., 1995). Les résultats de Trojano portaient sur le groupe des SEP cliniquement définies alors que notre étude englobaient toutes les formes. Les moyennes d'âge de début des formes R et RP ne montraient pas de différence s'expliquant aisément par le tronc commun qu'est la forme R au début de l'évolution du groupe RP. C'est un argument pour considérer la forme RP comme une forme R qui a vieilli (Fog et Linneman, 1970).

Si la différence des âges de début en fonction du sexe n'était pas significative comme elle pouvait l'être dans l'étude de Confavreux (Confavreux et al., 1980), on notait tout de même dans notre étude, une moyenne d'âge plus élevée dans le groupe des femmes (Figure n°4).

L'étude des signes et symptômes de début vise à établir des facteurs prédictifs quant à l'évolution de la maladie. De nombreuses recherches espèrent trouver des critères fiables pour prédire l'histoire naturelle de la maladie et donc proposer une thérapeutique plus ou moins agressive (Trojano et al., 1995 ; Weinshenker et al., 1989b).

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient les atteintes des fibres longues avec 42% des cas toutes formes confondues puis venait la névrite optique rétrobulbaire avec 14%. Il faut savoir que le caractère polysymptomatique de début de la maladie n'était pas à ignorer puisque 17% des symptômes de début correspondaient à l'atteinte des fibres longues et du tronc cérébral. Le début polysymptomatique serait de plus mauvais pronostic (Mathews, 1991). En fonction des formes, les pourcentages de symptômes de début sont significativement différents comme la névrite optique, symptôme de début de la forme R (25,9%) et non pas des formes progressives (5,5%) ($p < 0,01$). En nous attachant aux symptômes psychiatriques de début (10 cas), les formes P débutaient pour 7,5% des cas par ces troubles et seulement 4,4% des cas dans les formes R. Classiquement, les formes P débutent par un syndrome pyramidal et les troubles psychiatriques et sphinctériens sont fréquents et les atteintes optiques sont rares (Trojano et al., 1995). Ces atteintes exceptionnelles corroborent le devenir défavorable des formes progressives, la névrite optique étant de pronostic favorable pour l'évolution de la maladie.

Chaque symptôme de début peut grâce au programme être détaillé sous forme de signes de début. Ces derniers (tableau IX) étaient très nettement différents entre les formes R et RP, avec une prépondérance pour la névrite optique (42,3%) dans la forme R et les atteintes motrices des membres inférieurs (64,3%) dans la forme P.

b) Evolution de la maladie

Notre population étudiée n'avait pour l'instant qu'une durée moyenne globale de maladie de $10,9 \pm 9,2$ ans. Nos résultats en fonction des formes révélaient une différence significative des durées de maladie entre la forme R ($9,2 \pm 8,2$ ans) et P ($14,7 \pm 10,6$ ans) ($p < 0,001$) retrouvée aussi en Italie (Trojano et al., 1995).

Le nombre de poussées dans les premières années et l'intervalle entre le début de la maladie et la première poussée restent des facteurs prédictifs quant à l'évolution (Brian et Weinshenker, 1994). Nos intervalles étaient significativement différents entre les formes R ($4,5 \pm 6,6$ ans) et les formes P avec poussées surajoutées ($9,4 \pm 9,8$ ans). Certes, ces durées sont bien supérieures à celle des études de Weinshenker et al., mais ce dernier explique ses chiffres par la durée courte de suivi des patients (4,2 ans en moyenne) (Weinshenker et al., 1991).

3. Les classifications

Le programme EDMUS possède des fonctions permettant un classement automatique des patients. Toutes les études à l'heure actuelle se sont penchées sur les intervalles de temps entre le début de la maladie et les différents stades de l'EDSS afin d'établir l'histoire naturelle de la maladie en fonction des critères de début. Ce programme a permis de classer la population en cinq groupes (hyperaiguë, aiguë, subaiguë, intermédiaire, bénigne) en fonction de la sévérité d'évolution se basant sur l'EIS et non pas sur l'EDSS comme décrit précédemment. Malheureusement aucune étude publiée n'a encore comparé les deux échelles comme critères de sévérité d'évolution. Dans notre étude, les formes hyperaiguës sont en majorité retrouvées dans les formes P (7,5%); ceci concorde avec le fait que

ces patients sont plus sévèrement atteints et plus rapidement (Minderhound et al., 1988).

Notre étude révélait une forte proportion de patients non classés (78%), s'expliquant peut-être par la courte durée de suivi de la population. Bien que plus de 50% de la population soit suivie depuis plus de 10 ans, on ne répertoriait aucune forme bénigne alors que les pourcentages dans les cohortes s'établissent aux alentours de 30% (Rodriguez et al., 1994). Notre population serait donc peut-être plus gravement et rapidement handicapée. L'autre explication résiderait dans des critères plus sévères du programme pour établir une forme bénigne. En effet, le patient doit avoir un EIS < 3 après 15 ans d'évolution. La définition la plus utilisée est celle d'un déficit minime EDSS ≤ 4 après 10 ans d'évolution.

Si EDMUS possède sa propre classification en fonction de la sévérité d'évolution, il établit plus classiquement et automatiquement la classification de Poser. Cette classification reste indispensable, spécifique et sensible (Berr et al., 1995). Dans notre population 55% des cas étaient cliniquement certains. Alors qu'en Angleterre (Robertson et al., 1995) sur une population de 449 patients, le groupe cliniquement certains représente 63,7%. Dans cette étude, il existe de multiples sources d'informations et en particulier pour 18% des cas, la base de données EDMUS. Les différences de pourcentages pourraient s'expliquer par une classification de Poser réalisée par un logiciel ne faisant intervenir aucune subjectivité de la part de l'examineur et donc pouvant réduire le groupe des cliniquement certains par rapport aux études faisant intervenir plusieurs sources. L'étude de Confavreux retrouve des pourcentages similaires avec 50% de certains, 30% de probables et 20% de possibles (Confavreux et al., 1980). Il utilisait déjà un système d'informatisation. Dans notre population, 11% étaient « suspects » ou encore appelés « possibles » dans les autres études (Beer et al., 1995) et ne font pas partie à proprement parler de la classification de Poser. Le plus souvent ce groupe

est représenté par les patients ayant une seule poussée et une rémission totale, ou encore des formes progressives débutantes.

Nous avons comparé les moyennes du handicap pour chaque groupe. Il a été logiquement trouvé que les formes certaines sur le plan clinique étaient plus sévèrement handicapées que les formes certaines uniquement sur le plan biologique.

4. La paraclinique

EDMUS se propose d'être une banque de données cliniques mais aussi paracliniques. En effet les examens paracliniques jouent un rôle important dans le diagnostic. L'examen du LCR est indispensable pour la classification de Poser qui reste encore au palmarès des critères de diagnostic (Kurtzke, 1988). Les potentiels évoqués, prolongement de l'examen clinique (Kurtzke, 1994) se voient petit à petit supplantés par l'IRM. Mais ils restent performants et indispensables dans les formes incertaines et les formes médullaires (Beer et al., 1995). L'IRM est l'examen de la SEP, avec une utilisation diagnostique, une utilisation dans la recherche thérapeutique (Paty et al., 1993) et clinique.

a) L'étude du LCR

Le premier résultat était le nombre important de LCR non étudié, évalué à près de 41%. Devant le caractère quasi indispensable de cet examen dans la SEP, nous avons donc logiquement pensé aux éventuelles pertes de résultats d'examens dans les dossiers, la majorité étant des données paracliniques rétrospectives. Nous ne pouvons accorder que peu de significativité au faible pourcentage de DO positive (14,1%) dans les formes R ainsi qu'à l'index Ig G positif pour 60% des cas dans les formes rémittentes sur seulement 34 index calculables. Les données classiques donnent un résultat significatif de l'index Ig G dans près de 80% des cas de SEP

(Andersson et al., 1994) et la DO dans 95% des cas. Il serait souhaitable de réitérer les ponctions lombaires trop tôt réalisées pour établir des résultats plus probants, mais cet examen reste un geste invasif.

b) Les potentiels évoqués

Les potentiels évoqués gardent leur importance pour détecter les anomalies infracliniques. Devant un seul signe neurologique, une imagerie peu contributive (une image médullaire par exemple), les potentiels évoqués permettent de faire le diagnostic de dissémination dans l'espace (Poser et al., 1983). En comparant les différents résultats positifs entre les quatre types de potentiels évoqués, les PEM étaient les plus contributifs avec 75% de positivité et seulement 65% pour les PEA. Les PEM semblent les potentiels les plus sensibles au diagnostic (Ravnborg et al., 1992).

c) L'IRM

Elle est considérée comme le plus sensible des examens complémentaires. Elle obéit actuellement à des critères objectifs pour définir les lésions. Elle cherche à être le reflet de l'activité de la maladie pour s'en servir dans le suivi du patient.

Malheureusement nos résultats sont sommaires, puisqu'il n'est pas saisi d'informations comme la taille des lésions ou le volume des lésions. La recherche par la « sélection globale », ne permet pas de localiser les lésions. Nos résultats IRM étaient décevants puisque la positivité des résultats ne dépassait que de très peu les 50% toutes formes confondues. Habituellement, l'IRM semble positive dans environ 80% des cas (Lee et al., 1991). Nous avons même des résultats négatifs plus importants dans les formes progressives, pouvant s'expliquer par le nombre, la taille et le volume plus faibles des lésions dans ces formes (Sinnige et al., 1995).

5. Les échelles de cotation

L'EIS, l'EDSS et l'AI sont les trois échelles de cotation du handicap. Le choix a porté sur des échelles de déambulation. Aucune étude à notre connaissance n'a été publiée sur la validité, la reproductibilité et la concordance inter-observateurs de l'échelle EIS. Seul Confavreux confirme qu'une étude a été réalisée sur la concordance inter-observateurs mais n'a pas été publiée (Confavreux, 1992).

Nos premières recherches ont porté sur l'échelle EIS.

La répartition des patients en fonction de la sévérité du handicap, retrouvait 37,2% des cas sans handicap, 41,2% avec un handicap modéré, et 21,6% avec un handicap sévère. Les formes progressives étaient significativement plus nettement handicapées avec une moyenne de l'EIS à $6,5 \pm 1,7$, que les formes R avec $3,3 \pm 2,4$ ($p < 0,001$). En effet, le handicap progresse plus rapidement dans les formes P et donc est plus sévère que dans les formes R (Minderhound et al., 1988). La notion de rapidité de l'aggravation du handicap s'est confirmée avec l'EIS en comparant la pente d'aggravation entre les formes P (0,086) et R (0,178) qui sont significativement différentes ($p < 0,05$). Alors qu'on ne retrouvait aucune différence significative entre la pente d'aggravation de la forme R et de la forme P avec l'AI. L'échelle AI serait moins sensible que les autres échelles en ce qui concerne l'aggravation du handicap de la maladie. Jusqu'à présent les échelles créées ont permis de coter les symptômes neurologiques invalidants et non pas l'aggravation du handicap (Wiloughby et Paty, 1988).

Environ 50% de la population atteint un EDSS à 3 ou 4 en 7,7 ans (Weinshenker et al., 1989a) et un EDSS à 6, après 15 ans d'évolution (Runmarker et Andersen, 1993). Notre population présentait des résultats analogues avec l'EIS puisqu'un handicap modéré était atteint en $9,7 \pm 9,1$ ans et un handicap sévère en

14,8 ± 8,7 ans. Les formes P étaient d'emblée plus agressives avec un EIS à 4,9 ± 0,1 et donc déjà un périmètre de marche limité.

Afin de les comparer aux autres études, nous avons réalisé sur la même population les mêmes recherches avec l'EDSS. La répartition de notre population en fonction des EDSS était similaire à celle de l'EIS en se rapportant au tableau de correspondance établi dans notre étude (tableau XVI). La fréquence de distribution des scores EDSS montrait des pics de fréquence pour les scores 1, 2 et 6 (figure n°10). Rodriguez en 1994 décrivait une répartition bimodale avec des pics de fréquence à 1 et 6,5 (Rodriguez et al., 1994). Si on réalise la même comparaison avec l'EIS, les pics de fréquence étaient à 1 et 6. Le caractère peu discriminant du niveau 6 dans l'EIS est comparable à l'EDSS en expliquant l'existence de différences d'interprétation entre examinateurs du besoin d'une aide à la marche par opposition à l'utilisation d'une aide à la marche (Francis et al., 1991).

Une différence portait sur la moyenne du handicap de début des formes progressives. La moyenne avec l'EDSS était de 6,0 ± 2,0, donc une marche qui requiert une aide unilatérale, alors que la moyenne avec l'EIS était proche de 5 qui se définit par une marche limitée mais sans aide. Une telle différence s'explique mal, l'utilisation récente de l'EIS pourrait entraîner des erreurs. La pente d'aggravation de l'EDSS était similaire à celle de l'EIS.

Si les résultats avec l'EDSS sont étroitement liés à ceux de l'EIS, cette dernière devrait donc avoir les mêmes qualités mais aussi défauts que l'EDSS. L'étude de concordance était effectivement correcte de manière globale. Mais la concordance au sein des données prospectives était moins bonne tout en restant satisfaisante. Certes, la cotation de l'EIS est plus facile de réalisation ne faisant intervenir que deux distances seuils de 500 et 100 mètres mais est moins précise que l'EDSS sur la déambulation. De plus, l'EIS a été créée justement pour ne pas faire intervenir les systèmes fonctionnels intervenants dans l'échelle EDSS.

Les études de concordances pourraient être jugées globalement bonnes entre les échelles. Les concordances rétrospectives étaient toujours moins bonnes par rapport aux prospectives. Les données rétrospectives étaient remplies uniquement à partir du dossier médical du malade. Les données étaient le plus souvent vagues sur la déambulation se limitant à des descriptions sommaires comme « marche seul, avec aide ou en fauteuil roulant ». Les erreurs retrouvées dans l'échelle EDSS auraient dû se retrouver dans l'EIS. Notre seule explication viendrait de l'attirance inconsciente vers les mêmes chiffres pour les deux échelles lorsque la cotation s'effectue sur dossier.

Dans notre étude, la concordance la moins bonne a été retrouvée pour le stade 4 de l'échelle EIS en rétrospectif et en prospectif. Nous pourrions l'expliquer par la difficulté à apprécier la distance de 500 mètres objectivement lors des consultations, distance seuil entre le stade 4 et 5.

L'étude de concordance pour le stade 1 de l'EIS a été réalisée, en connaissant le biais de classement existant lors du remplissage des « current status ». En effet, le logiciel ne faisant pas apparaître clairement le stade 0 de l'EIS, tous les patients normalement à 0 ont été reportés sur le niveau 1 biaisant très probablement les études de concordances du niveau 1. Les pourcentages de concordance les meilleurs se situaient sur les handicaps sévères plus facilement évaluables, faisant moins intervenir la subjectivité de l'examineur.

On peut comparer les tableaux de concordance entre 1995 (Wieder, 1995) et notre étude (Tableau IX). La première étude en 1995 a fait partie d'un travail visant à juger les échelles de cotation dans la SEP. Nos tableaux de correspondance sont différents sur certains niveaux des échelles entre l'EIS et l'EDSS. Ce qui prouve la difficulté à corréler des échelles alors que toutes deux ont pour objet de chiffrer le handicap du patient. Par rapport à 1995, la population étudiée était plus importante.

Tableau IX : Concordance EIS et EDSS entre 1995 et 1996

Concordance	1995	1996
Concordance rétrospective	71,0%	60,0%
Concordance prospective	69,5%	77,0%

Les différences de concordances pouvaient s'expliquer par la différence de correspondance entre les échelles. Malgré tout, les concordances étaient meilleures dans notre étude en prospectif et donc encourageantes sur la qualité de l'échelle EIS.

Entre l'EIS et l'AI, les concordances étaient moins bonnes qu'avec l'EDSS. La concordance prospective avec l'AI était satisfaisante.

B. Le programme EDMUS

Il s'agit donc d'un fichier de données cliniques et paracliniques sur la SEP. La forme et le fond ne sont pas définitifs. De nouvelles versions sont en cours d'étude afin d'améliorer la qualité de recueil de données et cela en fonction des découvertes sur la maladie. Ce logiciel pourra être le support à des recherches cliniques, radiologiques, épidémiologiques ou thérapeutiques (Confavreux et al., 1992).

Notre discussion fera la distinction entre la forme et le fond. Grâce à notre étude sur une population de SEP et donc à l'utilisation de ce fichier, nous avons pu nous rendre compte des qualités mais aussi des imperfections du logiciel.

1. La forme

a) La saisie des données

La forme des fenêtres permettant la saisie des données reste facile d'utilisation. Un contrôle automatique des données est réalisé par l'obligation à remplir les « cases en gras ». Cette clef de sécurité participe à l'esprit d'uniformité entre les centres de façon à obtenir les mêmes données. Cette rigueur reste certainement essentielle, mais le nombre de données obligatoires devrait être élargi. Par exemple, lors de la cotation de « current status », il nous paraît indispensable de coter obligatoirement les patients par l'EDSS, qui reste l'échelle de base dans la SEP (Kurtzke, 1989).

Pour Confavreux, le système doit être flexible surtout lors de l'adjonction de nouvelles données. Les données doivent être facilement accessibles. La confidentialité des dossiers doit être sans reproche. Les investigateurs doivent être reconnus et l'accès protégé. L'utilisation doit être facile et rapide (Confavreux et al., 1995).

La saisie des données se fait d'autant mieux que le logiciel est accompagné de « guidelines » ou de recommandations. En effet, si le logiciel sert à uniformiser les recueils de données afin de collaborer, il faut parler le même langage. Les définitions de chaque état sont reprises comme le proposait un groupe de neurologues, épidémiologistes, neuropsychologues, neurophysiologues et neuroradiologues à Washington en 1982. En effet, le guide de recommandations d'EDMUS a été établi pour la bonne réalisation du recueil de données. Ce guide donne les définitions de la poussée, de la rémission, de la phase progressive essentielles pour connaître l'évolution de la maladie. Le guide aurait pu préciser tout

ce qui n'est pas à considérer comme une poussée de SEP comme l'énonçait Poser et al. en 1983 : les lésions des nerfs périphériques sauf les nerfs oculomoteurs, trijumeau et facial, les céphalées, les crises convulsives, les dépressions, les altérations de la conscience (Poser et al., 1983).

Notre sur-estimation des groupe R et la sous-estimation des groupes RP pourraient venir d'une mauvaise information sur les définitions concernant le passage de la forme R à la forme RP. Certes, il est difficile de définir une évolution progressive de la maladie lors d'une consultation de courte durée, ne pouvant préjuger de l'aggravation ou de l'amélioration de la symptomatologie.

Dans les recommandations de saisie, des modèles nous sont suggérés dans ce guide, comme les abréviations thérapeutiques, utiles pour l'uniformité de recueil entre tous les centres EDMUS. Par contre, nous avons été surpris de voir apparaître comme exemple pour la saisie des formes particulières de la SEP l'ADEM (encephalomyélite aiguë disséminée), la TM (myélite transverse) ou le syndrome de DEVIC. Nous classerions ces pathologies comme des diagnostics différentiels de la maladie devant être éliminés des groupes de SEP pour les études (Poser, 1994a). Ces pathologies diffèrent de la SEP par leur chronicité et leur sévérité (Brian et Weinshenker, 1994).

Les classifications en fonction des formes ou critères diagnostiques restent un élément primordial dans les essais cliniques ou thérapeutiques. Le programme réalise automatiquement ces classifications. L'avantage à cette automatisation est la faible marge d'erreur à classer les patients dans le mauvais groupe. Mais, il faut souligner, qu'il ne pourra le faire que si toutes les données voulues sont entrées. On en conclue l'importance de la saisie, mais aussi celle d'un recueil de données le plus complet possible.

L'originalité du programme vient du diagramme résumant l'histoire naturelle de la maladie (Confavreux et al., 1980) (Figure n°1). Il différencie « la phase

rémittente » avec les poussées sans séquelle et avec séquelles et la phase progressive avec ou sans poussée(s) surajoutée(s). Elles seront donc un élément en plus à étudier comme facteurs prédictifs dans la sévérité d'évolution de la maladie. En effet le concept de deux sous groupes dans les formes progressives en est à son balbutiement (Brian et Weinshenker, 1994).

Les objectifs de forme pour une bonne base de données (Confavreux et Paty, 1995) restent respectés : les définitions claires des données entrées, la forme du système, flexible à l'entrée de nouvelles données, la précision des données laissant le moins d'interprétation à l'utilisateur.

Les données quantitatives doivent être privilégiées par rapport aux données qualitatives. Ce critère n'est pas respecté pour les résultats IRM.

b) Les recherches

Il a été possible grâce à la « sélection globale » du logiciel d'étudier notre population. Les fenêtres de recherche peuvent s'utiliser seules ou en combinant les axes de recherches. Par exemple, pour établir les âges de début en fonction de la forme d'évolution, nous nous sommes servis de deux fenêtres de recherche : démographie et évolution.

Avec ce procédé, nous avons pu établir non pas des moyennes, mais des groupes en fonction de l'âge, l'âge de début de la maladie, la forme d'évolution, les symptômes de début, les signes de début. Ces groupes ont pu être différenciés en fonction de la classification de la sévérité et de la classification de Poser. Puis, nous avons pu déterminer les intervalles de temps entre le début et la deuxième poussée, la forme progressive, l'EIS à 3 et l'EIS à 7. Des données simples de positivité et de négativité concernant les examens complémentaires ont également pu être retrouvées.

Il est par contre impossible de rechercher les lieux de naissance ainsi que les lieux de début de la maladie. L'exploitation de l'EDSS par cette sélection globale a été impossible ainsi que celle des données des systèmes fonctionnels et la différenciation entre les données prospectives et rétrospectives. Les traitements reçus ne sont pas exploitables par ce procédé. La donnée « wait and see » est inaccessible.

Lors du mode de recherche par la sélection globale, nous avons été confrontés au problème de la durée de la maladie. Le fichier se base sur la date de la dernière information pour établir la durée de la maladie. Mais le plus souvent, le patient n'a pu être examiné depuis plusieurs mois voire depuis plusieurs années alors que la maladie évolue toujours. Il a fallu en tenir compte pour établir les durées de maladie.

Grâce aux possibilités de la base de données OMNIS, le deuxième moyen de recherche plus complexe a permis d'établir les moyennes d'âge, d'exploiter les scores EIS et EDSS et AI et de calculer les moyennes d'intervalles entre le début de la maladie et les différents événements de l'évolution de la maladie. Grâce à l'extraction de ces données vers des logiciels statistiques, toutes les analyses statistiques ont pu être réalisées. Ce moyen de recherche s'avère très difficile voire impossible si l'on ne possède pas de sérieuses notions d'informatique et donc peu accessible au clinicien le plus souvent.

2. Le fond

L'intérêt de l'informatisation des données est de rendre celles-ci immédiatement comparables entre tous par des définitions claires concernant chaque terme.

a) La saisie des données

La saisie des données s'est vue confrontée à plusieurs problèmes. En effet, les données rétrospectives sont extraites de dossiers cliniques souvent anciens et donc soumis potentiellement à des pertes. Il existe aussi des imperfections dû au manque de précisions des données dans les dossiers. Certaines données comme les périmètres de marches ou les aides éventuelles ne sont pas obligatoirement signalées.

En prospectif et connaissant la mise en place du programme EDMUS, le recueil de données et la saisie ont donc été plus rigoureux, s'évertuant à noter tous les signes de l'examen clinique mais aussi établir les scores utiles au programme surtout quand les patients étaient hospitalisés.

Fiche : Identification

Les données essentielles sont regroupées dans la même fenêtre. Une attention a été portée au lieu de naissance mais aussi de résidence au début de la maladie. Ce souci de localisation vient de l'intérêt des études de migration pour comprendre une partie de la pathogénie (Poser, 1994a).

Le programme EDMUS pourrait ainsi être le support d'une carte de prévalence de la SEP suivant les régions de France mais aussi suivant les pays Européens comme il a pu être réalisé des cartes mondiales de prévalence (Hibberd, 1994).

Fiche : Antécédents

Les antécédents ont été classés en fonction des grands axes de recherche. En effet, tout un cadre est réservé à la partie génétique. En France un réseau de recherche clinique s'est constitué en 1994. Il comprend le groupe constitutif de la banque nationale de matériel génétique de la SEP et les laboratoires impliqués dans la recherche. La base de données EDMUS ne permet pas de préciser quels sont les allèles HLA, la seule précision concerne la recherche de ceux-ci. Confavreux en

1980, dans son étude informatisée portant sur 349 patients incluait dans la partie des examens complémentaires, les résultats du HLA (Confavreux et al., 1980).

Fiche : Les dates clefs du handicap

L'évolution de la maladie est schématisée de manière concise et précise dans la figure n°1. Son remplissage est facile grâce aux figures visualisant les poussées, les séquelles et la progression.

Le remplissage des symptômes liés aux événements de la maladie reste aussi aisé.

Fiche : Les dates clefs du handicap non réversible

Le choix de l'échelle de cotation est essentiellement une échelle d'ambulation. Il n'existe pas encore assez d'études pour objectiver sa fiabilité. Malgré tout, elle est simple d'utilisation.

L'échelle comporte 11 stades. La fiche n'en fait apparaître que 9. En effet, les stade 0 et 10 n'apparaissent pas. Durant la saisie de données le problème s'est posé donc pour les patients n'ayant aucune symptomatologie clinique (stade 0 de l'EIS). Ces patients ont été classés volontairement dans le stade 1. Mais, après utilisation prolongée du programme, nous avons pris conscience que si le stade n'est pas rempli au début de la maladie le patient est classé dans le stade 0 automatiquement. Le problème reste posé pour le dernier stade (décès du patient).

Ces cotations EIS permettent d'établir une classification propre à EDMUS (aiguë, hyperaiguë, intermédiaire, bénigne) faisant intervenir la rapidité d'évolution vers les différents stades. La notion d'évolutivité de la maladie est importante (Weinshenker et al., 1989a). Il sera intéressant de se servir de cette classification dans les protocoles cliniques et thérapeutiques. Ces derniers pour l'instant se basent sur le nombre de poussées sur les deux dernières années comme critère d'évolutivité ou sur un état de handicap fixé à l'inclusion dans l'étude.

Fiche : Les commentaires

Pour constituer un fichier informatique, il doit être soumis à la CNIL (Confavreux et al., 1992). En effet, pour que ce fichier puisse exister, il est nécessaire qu'il obéisse à des critères de confidentialité. Des mots de passe limitent l'accès à ce fichier. Les noms et prénoms des patients peuvent disparaître du fichier, surtout si ces données sont transmises à d'autres centres.

Il a été surprenant de voir apparaître dans la base de donnée, l'item concernant la connaissance de la maladie par le malade. Le patient doit obligatoirement donner son accord pour être répertorié dans le fichier et donc semble-t-il connaître les aboutissants et les raisons de ce dernier. Il doit aussi pouvoir consulter ce fichier (Loi du 6 janvier 1978). Cette item illogique devrait être supprimé du programme.

Dans cette fiche, nous avons la possibilité d'insérer des mots clefs grâce auxquels les recherches s'avèrent plus aisées. Dans notre, étude, les mots clefs les plus souvent retrouvés concernaient les traitements de poussées mais aussi les traitements de fond. Si la recherche est possible par « la sélection globale », elle a été impossible pour notre étude, par le manque d'homogénéité des mots clefs pour une même thérapeutique. Par les recherches plus complexes, nous avons trouvé 6 patients sous Béta-interféron, 53 patients sous Endoxan. Nous proposons d'uniformiser les abréviations pour que les recherches soient plus faciles et directes.

Fiche : L'état actuel

L'échelle EDSS est reconnue dans tous les essais thérapeutiques pour quantifier l'aggravation ou l'amélioration de la maladie en tenant compte d'un changement d'un point. Son remplissage n'est pas obligatoire mais a été réalisé systématiquement dans notre étude.

Les échelles EDSS et AI restent à l'heure actuelle celles qui font l'unanimité ou presque dans la validité, la reproductibilité et la concordance inter-observateurs (Noseworthy, 1994). Ces deux échelles ont donc été justement choisies.

Pour le niveau de handicap, s'il est défini par l'EIS, l'EDSS et l'AI, le programme EDMUS fait apparaître une autre échelle le « handicap scale ». A notre connaissance et par nos recherches, il n'a pas été possible de retrouver cette échelle pour pouvoir l'utiliser.

Cette fiche pourrait être complétée par les événements éventuels qui peuvent précéder le changement d'évolution de la maladie comme les infections, les vaccinations, un stress physique ou psychique, un traumatisme. Ces éléments pourraient permettre d'étudier les facteurs prédictifs d'une poussée et donc aboutir sur des conseils pratiques pour le patient. Des études ont déjà mis en avant comme facteurs intervenant dans l'aggravation de la maladie le stress émotionnel et les infections virales (Sibley et al., 1985). Par contre, une étude contrôlée conclue qu'il n'existe aucun facteur de risque pouvant annoncer la poussée (Gasperini et al., 1995).

Fiche : Signes et symptômes

Confavreux a voulu donner une priorité aux symptômes et aux signes (Confavreux, 1994a). Les signes sont bien détaillés et complets. Si nous nous conformons aux règles excluant les signes n'appartenant pas à la SEP ou plus précisément à la poussée de SEP, il serait logique de penser que les céphalées, les crises d'épilepsie et même les dépressions (Poser et al., 1983) ne fassent pas partie des signes participants à l'évolution de la maladie. Si ces symptômes ne peuvent pas être pris en compte comme faisant partie d'une poussée, au moins pour les troubles psychiatriques, ils font partie intégrante de la maladie. En effet, 22,6% de notre population présentaient une dépression et 4% une euphorie. Notre attention doit être portée sur le fait que ces symptômes doivent être recueillis comme événements dans la maladie et non pas comme signes d'une poussée. Dans notre expérience, il est difficile de différencier les plaintes somatiques faisant partie intégrante des dépressions des véritables symptômes d'une poussée. La dépression est un caractère d'exclusion dans les essais thérapeutiques.

Il est intéressant de noter tous les symptômes psychiatriques afin d'adapter le traitement. Une étude récente sur une population de SEP à forme R, montre que 90% des cas présentaient une anxiété et 50% des cas une dépression. La dépression et l'anxiété sembleraient être associées à l'activité de la maladie, et non pas en rapport avec sa durée et sa sévérité (Noy et al., 1995).

L'étude de Trojano se servant du programme EDMUS sur une population de 380 patients ne met pas en évidence de signes objectifs d'altération des fonctions cognitives ni de signes psychiatriques (Trojano et al., 1995).

Fiche : IRM et autres examens

Il serait souhaitable que le programme EDMUS complète ses données radiologiques en matière d'imagerie par résonance magnétique, connaissant la sensibilité de cet examen évaluée à 7 à 10 fois supérieure aux scores cliniques pour détecter l'activité de la maladie (Noseworthy, 1994). Des critères comme le nombre de lésions et leur localisation, voire la taille des lésions devraient être ajoutés au programme. Les critères de Fazekas (Fazekas et al., 1988) semblent les plus spécifiques et sensibles. Les données semblent plus importantes pour les formes R et RP puisque les formes P ne révèlent que peu de lésions nouvelles si l'IRM est faite mensuellement, dont très peu sont relevées au gadolinium (Miller et al., 1996).

Fiche : Electrophysiologie et étude du LCR.

Les critères concernant le LCR retenus dans le programme que sont Index IgG et DO restent indispensables dans le diagnostic de la SEP (Lee et al., 1991). Nos résultats ne concordent avec aucune étude publiée et s'expliquent très certainement par la précocité des examens et les rares contrôles de ponction lombaire. Les résultats concernant les potentiels évoqués sont détaillés. La fiche permet de recueillir des résultats précis sur la localisation des anomalies.

Fiche : Traitement

Si on devait apporter quelques modifications à cette fiche, nous aurions pu dissocier les traitements symptomatiques souvent délaissés par les études au profit des traitements des poussées et des traitements de fond. Si les traitements de fond sont largement étudiés pour ralentir l'évolutivité de la maladie, nous pensons que les traitements symptomatiques et des poussées participent largement à la qualité de vie du patient et donc améliorent indirectement son handicap (Ebers, 1994).

b) Les recherches

Nos recherches quantifiées mises à part les moyennes ont été facilement réalisables grâce à la sélection globale. Le programme EDMUS reste un bon outil de recherche. Les recherches sur l'EDSS et l'AI s'avèrent impossibles alors que ces deux échelles restent indispensables dans le cadre des protocoles thérapeutiques et cliniques. En effet, si on doit prendre comme exemple le protocole thérapeutique Linomide (immunomodulateur préconisé en traitement de fond) en cours dans le service de Neurologie, nous avons eu des difficultés pour extraire les patients pouvant en bénéficier. Parmi les critères d'inclusion, l'EDSS $<$ à 3 a dû être recherché par des moyens plus complexes. Il est impossible de rechercher facilement la présence de 2 poussées dans les deux années précédentes, critère qui fait partie des autres critères d'inclusion.

Des mots clefs sont conseillés dans le guide des recommandations grâce auxquels les recherches pourraient s'avérer plus aisées. Par le programme OMNIS, ces recherches ont abouti à une liste des traitements des poussées et de fond. La difficulté des recherches par la sélection globale s'est heurtée au manque d'homogénéité des mots clefs.

Si les recherches par la sélection globale restent à la portée de tous les cliniciens, les recherches plus complexes par le programme OMNIS nécessitent des manipulations informatiques difficiles.

VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'analyse descriptive d'une population de SEP a permis d'évaluer un outil standardisé de recueil de données qu'est la base de données EDMUS. Si notre objectif a été de critiquer cette base de données, nous devons avant tout faire notre propre autocritique d'utilisation afin d'améliorer le recueil de données et de pouvoir correctement l'utiliser à l'avenir.

De manière générale, notre population est peu différente des données de la littérature. Le sex ratio à 0,4, la moyenne d'âge globale ($45,5 \pm 3,3$ ans) et la moyenne d'âge de début de la maladie ($34,5 \pm 11,0$ ans), les signes et symptômes de début reflètent la majorité des résultats déjà publiés. La répartition de la population en fonction des formes est différente des données classiques avec une sur-estimation des formes R et une sous-estimation des formes RP. Cette différence peut s'expliquer par le manque de précisions cliniques dans l'évolutivité de la maladie dans les dossiers qui privilégient l'état actuel du patient sans comparaison avec l'état antérieur.

Nos recueils de données paracliniques sont carencés par la perte probable de résultats dûs au recueil majoritairement rétrospectif mais aussi à notre défaut de ne pas réitérer les examens complémentaires. Un effort devra être apporté sur les données paracliniques dans les dossiers voire sur la répétition des examens complémentaires.

L'aggravation du handicap est comparable avec l'EIS et l'EDSS, mais semble moins sensible avec l'AI. Les cotations en fonction des différentes échelles sont satisfaisantes mais non parfaites. Pour obtenir une meilleure concordance déjà amorcée par les résultats prospectifs, il serait idéal que systématiquement le clinicien

cote lui-même son patient pour ne pas faire intervenir d'éventuelle interprétation sur l'examen clinique même détaillé.

Notre étude montre de façon intéressante que tous les critères étudiés sont très différents entre les formes rémittentes et les formes progressives primaires. Si les formes progressives sont si différentes des formes R, ne pourrait-on pas penser qu'il existe deux pathologies différentes. La plupart des protocoles excluent actuellement les formes progressives.

Le programme EDMUS a le mérite d'uniformiser les éléments participants au diagnostic et à l'évolution de la SEP de façon simple et complète. La confidentialité des données est respectée. L'originalité est l'apparition d'un schéma évolutif résumant la maladie et aidant le clinicien. Il permet de faire apparaître des sous-groupes de formes progressives avec ou sans poussées. Les classifications automatiquement générées limitent les erreurs de classement si les données sont correctement remplies. La classification de la sévérité d'évolution de la maladie nous a paru très intéressante (Weinshenker et al., 1989a), malgré le nombre important de patients non classés, pour son utilisation facile dans les essais thérapeutiques ou comme critère d'inclusion dans les essais.

Nous retiendrons des imperfections de forme comme :

- La cotation non obligatoire de l'échelle EDSS qui reste l'échelle de base dans la SEP (Kurtzke, 1989).

- L'exploitation impossible par la sélection globale de l'EDSS, des traitements suivis par les patients et la différenciation entre les données prospectives et rétrospectives.

- La difficulté d'effectuer des recherches sur les différents « current status » si le clinicien n'a pas de sérieuses notions d'informatique.

- L'évaluation délicate de la durée de la maladie avec la sélection globale.

Nous pouvons également critiquer certains points de fonds comme :

- Le manque d'étude sur l'échelle EIS seule échelle à être cotée obligatoirement dans le programme. Les échelles EDSS et AI restent à l'heure actuelle celles qui font l'unanimité dans la validité, la reproductibilité et la concordance inter-observateurs (Noseworthy, 1994).

- Les carences de précisions des données IRM sur la taille et le volume des plaques. Des critères précis comme ceux de Fazekas pourrait être éventuellement inclus.

- La base de données EDMUS ne permet pas de préciser les résultats des allèles HLA.

- La fiche ne fait apparaître que 9 stades de l'échelle EIS alors qu'elle comprend 11 stades.

- La fiche thérapeutique pourrait être scindée en traitement symptomatique, traitement des poussées et traitement de fond pour améliorer l'évaluation de chaque traitement. Le traitement symptomatique est trop souvent délaissé.

- La présence d'un item précisant la connaissance de la maladie par le patient, qui à notre avis ne devrait pas figurer. Le patient doit connaître les objectifs de ce fichier et surtout avoir la possibilité de rectifier certaines données le concernant comme le prévoit les articles de la loi du 6 janvier 1978.

La base de données EDMUS participe au support de nombreuses recherches épidémiologiques (PRIMS, PRESTIMUS), thérapeutiques (ERASMUS), génétiques (GAMES). Parallèlement, une étude en cours vise à évaluer le système EDMUS et en particulier l'échelle EIS créée (EVALUED)(Confavreux, 1994a).

Au total, l'outil standardisé de saisie et de recherche qu'est EDMUS a le mérite d'exister et de pouvoir uniformiser les données entre les centres. Dans l'avenir, ce

programme devra évoluer afin de rester d'actualité en matière de recherche clinique dans la SEP.

VIII. REFERENCES

AL DIN A, KHOGALI M, POSER CM. (1991)

The epidemiology of multiple sclerosis in Arabes in Kuwait : a comparative study between Kuwaitis and Palestinians. *J Neurol Sci*, **100** : 137-141.

ALLEN I, BRANKIN B. (1993)

Pathogenesis of multiple sclerosis : the immune diathesis and the role of viruses. *J Neuropathol Exp Neurol*, **52** : 95-105.

ANDERSEN O, LYGNER PE, BERGSTROM T, ANDERSSON M, VAHLNE A. (1993)

Viral infections trigger multiple sclerosis relapses : a prospective seroepidemiological study. *J Neurol*, **240** : 417-422.

ANDERSSON M., ALVAREZ-CEREMO J., BERNARDI G. (1994)

Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis : a consensus report. *J Neurol Psychiatry*, **57** : 897-902.

BARKHOF F, THOMPSON AJ, KAPPOS L, NAUTA JJ, YOUSRI T, BERRY I, SCOTTI G, APPEL B, TOFTS PS, MILLER DH. (1993)

Database for serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neuroradiology*, **35** : 362-366.

BAUM K, NEHRIG C, GIRKE W, BRAU H, SCHORMER W. (1990)

Multiple sclerosis relation between MRI and CT findings, cerebrospinal fluid parameters and clinical features. *Clin Neurol Neurosurg*, **92** : 49-56.

BECK RW, CLEARLY PA, ANDERSON MA. (1992)

Randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, **326** : 581-588.

BEER S, RÖSLER KM, HESS CW. (1995)

Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis : relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psy*, **59** : 152-159

BIRK K, FORD C, SMELTZER S. (1990)

The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol*, **47** : 856-860.

BOYLAN KB, TAKAHASHI N, PATY DB, SADOVNIK AD HOOD LE, PRUSINER SB. (1990)

DNA length polymorphism 5' to the MBP gene is associated with MS. *Ann Neurol*, **27** : 292-297.

BRIAN G, WEINSHENKER BG. (1994)

Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **36** : S6-S11.

BRITISH AND DUTCH MULTIPLE SCLEROSIS AZATHIOPRINE TRIAL GROUP. (1988)

Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet*, **2** : 179-183.

BROCHET B. (1995)

Aspects physiopathologiques, cliniques, thérapeuthiques et actuels de la sclérose en plaques. *Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Neurologie*, 17-074-B-10, 19p.

CHARCOT J. (1877)

Lectures on the diseases of the nervous system. London : The New Sydenham Society, 1 : 157-222.

CHARPENTIER P. (1991)

Qu'apporte la classification internationale des handicaps? J Readapt Med, 11 : 158-161.

COMI G, MARTINELLI V, MEDAGLINI S, LOCATELLI T, FILIPPI M, CANAL N, TRIULIZI F, DEL MASCHIO A. (1989)

Correlation between multimodal evoked potentials and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. J Neurol, 236 : 4-8.

CONFAVREUX C, AIMARD G, DEVIC M. (1980)

Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain, 103 : 281-300.

CONFAVREUX C, DARCHY O, ALPEROVITCH A. (1987)

Le Sud-Est français, zone à haut risque de sclérose en plaque ? Presse Med, 16 : 622-623.

CONFAVREUX C, COMPSTON DAS, HOMMES OR, MC DONALD WI, THOMPSON AJ. (1992)

EDMUS, a European database for multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psy, 55 : 671-676.

CONFAVREUX C. (1993)

Evolution, pronostic et facteurs prédictifs dans la sclérose en plaques. In : Defer G ed. Thérapeutique et neurologie 2. Epilepsie et sclérose en plaques, (Paris), 1 vol, pp 203-212.

CONFAVREUX C. (1994a)

Establishment and use of multiple sclerosis register- EDMUS. Ann Neurol, 63 : 136-139.

CONFAVREUX C. (1994b)

Le traitement de la sclérose en plaques. Rev Prat (Paris), 44 : 1643-1648.

CONFAVREUX C, PATY DW. (1995)

Current status of computerization of multiple sclerosis clinical data for research in Europe and North America : the EDMUS/MS-COSTAR connection. Neurology, 45 : 573-576.

COOK SD, DEVEREUX C, TROJANO R. (1986)

Effect of total lymphoid irradiation in chronic progressive multiple sclerosis. Lancet, 1 : 1405-1409.

COOK SD, ROHOWKY - KOCHAN C, BANSIL S, DOWLING PC. (1995)

Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. Acta Neurol Scand, 161 : 34-42.

DAVENPORT A. (1922)

Multiple sclerosis : from the standpoint of geographic distribution and race. Arch Neurol Psychiatry, 8 : 51-58.

DELPECH B, LITCHAU F. (1972)

Etude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide céphalo-rachidien. Clin Chim Acta, **37** : 15-23.

DUQUETTE P, MURRAY TJ, PLEINES J, EBERS J, SADOVNICK D, WELDON P, WARREN S, PATY DW, UPTON A, HADER W. (1987)

Multiple sclerosis in childhood : A clinical profil in 125 patients. J Ped, **11** : 359-363.

EBERS GC. (1994)

Treatment of multiple sclerosis.

Lancet, **343** : 275-279.

FAZEKAS F, OFFENBACHER H, FUCHS S. (1988)

Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology, **38** : 1822-1825.

FOG T, LINNEMAN F. (1970)

The course of multiple sclerosis. In 73 cases with computer designed curves. Acta Neurol Scand, **46** : 473-484.

FILLIPI M, CAMPI A, MARTINELLI V, RODERGHER M, SCOTTI G, CANAL N, COMI G. (1995)

A brain MRI study of different types of chronic-progressive multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, **91** : 231-233.

FRANCIS DA, BAIN P, SWAN AV, HUGUES RA. (1991)

An assessment of disability rating scale used in multiple sclerosis. Arch Neurol, **48** : 299-301.

FFRENCH-CONSTANT C. (1994)

Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*, **343** : 271-275.

GASPERINI C, GRASSO MG, FIORELLI M, MILLEFIORINI E, MORINO SD, ANZINI A, COLLELUORI A, SALVETTI M, BURTTINELLI C, POZZIMMI C. (1988)

A controlled study of potential risk factors preceding exacerbation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psy*, **59** : 303-305.

GOODKIN DE, COOKFAIR D, WENDE K, BOURDETTE D, PULLICINO P, SCHEROKMAN B, WITHAM R. (1992)

Inter and intrarater scoring agreement using 1,0 to 3,5 of the Kurtzke expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, **42** : 859-863.

HASHIMOTO LL, WALTER MA, COX DW, EBERS GC. (1993)

Immunoglobulin heavy chain variable region polymorphisms and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, **44** : 77-83.

HAUSER SL, DAWSON DM, LEHRICH JR, BEAL MF, KEVY SV, PROPER RD, MILLS JA, WEINER HL. (1983)

Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis : a randomized three-arm study of high dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med*, **308** : 173-180.

HIBBERD PL. (1994)

Use and misuse of statistics for epidemiological studies of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **36** : S218-S230.

HILLERT J. (1994)

Human leukocyte antigen studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **36** : 15-17.

HOHFELD R, MEINL E, WEBER F, ZIPP F, SCHIMDT S, SOTGIU S, GOEBELS N, SPULER S, IGLESIAS A. (1995)

The role of auto-immune T lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurology*, **45** : 33-38.

HOLLOL MJ, ORAV EJ, WEINER HL. (1995)

Disease steps in multiple sclerosis : a simple approach to evaluate disease progression. *Neurology*, **45** : 251-255.

JOHNSON RT. (1985)

Viral aspects of multiple sclerosis. In : Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL eds. *Handbook of clinical neurology (vol 3) : Demyelinating disease*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 3 vol, pp 319-336.

KARTZ D, TAUBENBERGER JK, CANELLA B. (1993)

Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **34** : 661-669.

KIRA J, TOBIMATSU S, GOTO I, HASUO K. (1993)

Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients : a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci*, **117** : 179-185.

KRUPP LB, COYLE PK DOSCHER C, MILLER A, CROSS AH, JANDFORD L, JONHSON B, MORGANTE L, GRIMSON R. (1995)

Fatigue therapy in multiple sclerosis : results of a double blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*, **45** : 1956-1961.

KURTZKE JF. (1955)

On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*, **5** : 580-583.

KURTZKE JF. (1980)

Epidemiologic contributions to multiple sclerosis : An overview. *Neurology*, **30** : 61-79.

KURTZKE JF. (1981)

A proposal for a uniform minimal record of disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, **64** (suppl 87) : 110-129.

KURTZKE JF. (1983)

Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, **33** : 444-452.

KURTZKE JF. (1988)

Multiple sclerosis : what's in a name? *Neurology*, **38** : 309-316.

KURTZKE JF. (1989)

The disability status scale for multiple sclerosis : apologia pro DSS. *Neurology*, **39** : 291-302.

KURTZKE JF. (1994)

Clinical definition for multiple sclerosis treatment trials. *Ann Neurol*, **36** : 73-79.

LEE KGH, HASHIMOTO SA, HOOGE JP, KASTRUKOFF LF, OGER JF, LI DKB, PATY DW. (1991)

Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, **41** : 657-660.

LUBLIN FD, WHITAKER JN, EIDELMAN BH, MILLER AE, ARNASON BG, BURKS JS. (1996)

Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis : report of a consensus conference. *Neurology*, **46** : 18

MATHEWS C. (1991)

Clinical aspects. In : Mathews WB ed. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Edinburgh, 1 vol, 43-298.

MC DONALD WI. (1989)

Diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*, **299** : 635-637.

MICKEY MR, ELLISON GW, MYERS LW. (1984)

An illness severity score for multiple sclerosis. *Neurology*, **34** : 1343-1347.

MILLER DH, HORNABROOK RW, PURDIE G. (1992)

The natural history of multiple sclerosis : a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psy*, **55** : 341-356.

MILLER DH. (1994)

Magnetic resonance in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **36** : 91-94.

MILLER DH, MC DONALD WI. (1994)

Neuroimaging in multiple sclerosis. *Clin Neurosci*, **2** : 215-224.

MILLER DH, ALBERT PS, BARKHOF F, FRANCIS G, FRANK JA, HODGKINSON S, LUBLIN FD, PATY DW, REINGOLD SC, SIMON J. (1996)

Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **39** : 6-16.

MINDERHOUD JM, VAN DER HOVEN JH, PRANGE AJ. (1988)

Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand*, **78** : 10-15.

MORRISSEY SP, MILLER DH, KENDALL BE, KINGSLEY DPE, KELLY MA, FRANCIS DA, MAC MANUS DG, MC DONALD WI. (1993)

The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*, **116** : 135-146.

MUMFORD CJ, COMPSTON A. (1993)

Problems with rating scales for multiple sclerosis : a novel approach - the CAMBS score. *J Neurol*, **240** : 209-215.

MUMFORD CJ, WOOD NW, KELLAR-WOOD H, THORPE JW, MILLER DH, COMPSTON A. (1994)

The british isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*, **44** : 11-25.

NESBIT GM, FORBES GS, SCHEITHAUER BW, OKAZAKI H, RODRIGUEZ M. (1991)

Multiple sclerosis : histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology*, **180** : 467-474.

NOSEWORTHY JH, VANDERVOORT MK, WONG CJ, EBERS GC. (1990)
Interrater variability with the expanded disability status scale (EDSS) and functional systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. *Neurology*, **40** : 971-975.

NOSEWORTHY JH. (1994)

Clinical scoring methods for multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **36** : 80-85.

NOY S, ACHIRON A, GABBAY U, BARAK Y, ROSTEIN Z, LAOR N, SAROVA-PINHAS I. (1995)

A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Compr Psychiatry*, **36** : 390-395.

OFFENBACHER H, FAZEKAS F, SCHMIDT R, FREIDL W, FLOOH E, PAYER F, LECHNER H. (1993)

Assessment of criteria for a diagnosis of MS. *Neurology*, **43** : 905-906.

OLIVETTI E, RENDINE S, CAPELLO N. (1986)

The HLA system in Italy. *Hum Hered*, **36** : 357-372.

OLSSON T, (1994)

Multiple sclerosis : cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*, **36** : 100-102.

OMEROD IEC, MILLER DH, MC DONALD WI. (1987)

The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. *Brain*, **110** : 1579-1616.

PATY DW, OGER JF, KASTRUKOFF LF, HASHIMOTO SA, HOOGE JP, EISEN AA, EISEN KA, PURVES SJ, LOW MD, BRANDEJS V, ROBERTSON, WD, LI DKB. (1988)

MRI in the diagnosis of MS : a prospective study with comparison of clinical evaluation evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, **38** : 180-185.

PATY DW, LI DKB, THE UBC MS/MRI STUDY GROUP, IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. (1993)

Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, **43** : 662-667.

PATY D, STUDNEY D, REDEKOP K, LUBLIN F. (1994)

MS COSTAR : A computerized patient record adapted for clinical research purposes. *Ann Neurol*, **36** : S134-S135.

POLMAN CH, HARTUNG HP. (1995)

The treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, **8** : 200-209.

POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L, MC DONALD I, DAVIS FA, EBERS GC, JOHNSON KP, SIBLEY WA, SILVERBERG DH, TOURTELLOTTE WW. (1983)

New diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, **13** : 227-231.

POSER CM, POSER W, SCHALF G, FIRNHABER W, LAUER K, WOLTER M, EVERS P. (1986)

Prognostic indicators in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 74 : 387-392.

POSER CM, BENEDICZ J, HIBBERD PL. (1992)

The epidemiology of multiple sclerosis : the Island model. Onset-adjusted prevalence rate and other methodological considerations. *J Neurol Sci*, 111 : 143-152.

POSER CM. (1993)

The pathogenesis of multiple sclerosis. Additional considerations. *J Neurol Sci*, 115 : 3-15.

POSER CM. (1994a)

The epidemiology of multiple sclerosis : a general overview. *Ann Neurol*, 36 (Suppl 2) : S180-S193.

POSER CM. (1994b)

The role of trauma in the pathogenesis of multiple sclerosis : a review. *Clin Neurol Neurosurg*, 96 : 103-110.

RAVNBORG M, LIGUORI R, CHRISTIANSEN P, LARSON H, SORENSEN PS. (1992)

The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*, 42 : 1296-1301.

REVESZ T, KIDD D, THOMPSON AJ, BARNARD RO, MC DONALD WI.
(1994)

A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 117 : 759-765.

RIISE T, GRONNING M, ARLI JA. (1988)

Prognostic factor for life expectancy in multiple sclerosis analyzed by cox-model. *J Clin Epidemiol*, 41 : 1031-1036.

ROBERTSON N, DEAN J, FRASER M, COMPSTON DAS. (1995)

Multiple sclerosis in the north Cambridgeshire districts of east Anglia. *J Neurol Neurosurg Psy*, 59 : 71-76.

RODRIGUEZ M, SILVA A, WARD J, STOLP-SMITH K, O'BRIEN P,
KURLAND L. (1994)

Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis : a population-based study in Olmsted Minnesota. *Neurology*, 144 : 805-816.

ROSATI G. (1994)

Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s : a critical overview. *Ann Neurol*, 36(suppl 2) : S164-S174.

ROSE AS, ELLISON GW, MYERS LW, TOURTELLOTTE WW. (1976)

Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 26 : 20-22.

ROTH MP, BALLIVET S, DESCOINS P. (1994)

Multiple sclerosis in the Pyrénées-Atlantiques : a case control study conducted in the southwest of France. In : Firnhaber W, Lauer K, eds. Multiple sclerosis in Europe : an epidemiological update. Darmstadt : Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1 vol., pp 177-178.

ROULLET E, COSTE M, BASQUE V, MOCCATTI D, BENETON C, MILLET MF, MARTEAU R. (1988)

Echelle minimale d'invalidité et sclérose en plaques. Résultat de l'évaluation de 200 patients. Rev Neurol, 144 : 805-816.

RUNMARKER B, ANDERSEN O. (1993)

Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. Brain, 116 : 117-134.

SADOVNICK AD, EISEN K, EBERS GC, PATY DW. (1991)

Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology, 41 : 1193-1196.

SADOVNICK AD, EISEN K, EBERS GC, PATY DW. (1992)

Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology, 42 : 991-994.

SALMI AA, HYYPIA T, ILOEN J, RUENAMEN M, REMES M. (1989)

Production of viral antibodies in vitro by CSF cells from mumps, meningitis and multiple sclerosis patients. J Neurol Sci, 90 : 315-324.

SANDIK R. (1992)

Successful treatment of multiple sclerosis with magnetic fields. *Int J Neurosci*, **66** : 237-250.

SCHULLER E. (1987)

La sclérose en plaques. *La Recherche*, **18** : 1028-1037.

SHUMACHER GA, BEEBE G, KIBLER RF. (1965)

Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis : report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, **122** : 552-568.

SHARIEF MK, HENTGES R. (1991)

Association between TNF alpha and disease progression in patients with MS. *N Eng J Med*, **325** : 467-472.

SHARIEF MK, THOMPSON EJ. (1991)

Intrathecal immunoglobulin M synthesis in multiple sclerosis. Relationship with clinical and cerebrospinal fluid parameters. *Brain*, **114** : 181-195.

SIBLEY WA, BAMFORD CR, CLARK K. (1985)

Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet*, **1** : 1313-1315.

SILBERBERG DH. (1994)

Specific treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurosci*, **2** : 271-274.

SINNIGE LG, TEEUWISSEN E, HEW JM, MINDERHOUD JM. (1995)

Correlation between magnetic resonance imaging and clinical parameters in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, **91** : 188-191.

SIPE JC, KNOBER RL, BRAHENY SL, RICE GPH, PANITCH HS, OLDSTON MBA. (1984)

A neurologic rating scale for use in multiple sclerosis. *Neurology*, **40** : 675-677.

STEINERT G. (1938)

Multiple sclerosis. The etiological significance of the regional and occupational incidence. *J Nerv Ment Dis*, **88** : 42-66.

SWEENEY VP, SADOVNIK AD, BRANDEIJIS V. (1986)

Prevalence of multiple sclerosis in British Columbia. *Can J Neurol Sci*, **13** : 47-51.

THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. (1993)

Interferon 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis clinics. *Neurology*, **41** : 1193-1196.

THOMPSON AJ, KERMODE AG, WICKS D, MACMANUS DG, KENDALL BE, KINGSLEY DP, MC DONALD WI. (1991)

Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*, **29** : 53-62.

TROJANO M, AVOLIO C, MANZARI C, CALO A, DE ROBERTIS F, SERIO G, LIVREA P. (1995)

Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psy*, **58** : 300-306.

TRUYEN L. (1994)

Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. A review. *Acta Neurol Belg*, 94 : 98-102.

ULHLENBROCK D, SEIDEL D, GEHLEN W, BEYER HK, HAAN J, DICKMANN E, ZEIT T, HERBE E. (1988)

MR imaging in multiple sclerosis : comparison with clinical, CSF, and visual evoked potential findings. *AJNR*, 9 : 59-67.

ULETT G. (1946)

Geographic distribution of multiple sclerosis. *Dis Nerv Syst*, 9 : 342-346.

VAN LAMBALGEN R, SANDERS EA, D'AMARO J. (1986)

Sex distribution, age of onset and HLA profiles in two types of multiple sclerosis. A role for sex hormones and microbial infections in the development of autoimmunity ? *J Neurol Sci*, 76 : 121.

VAN WALDERVEEN MA, BARKHOF F, HOMMES OR, POLMAN CH, TOBI H, FREQUIN ST, VALK J. (1995)

Correlation MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis : relevance of hypointense lesions on short-TR/ short-TE spin echo images. *Neurology*, 45 : 1684-1690.

WEBER F, RIECKMANN P. (1995)

Pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. The role of cytokines. *Nervenarzt*, 66 : 150-155.

WEINER HL, ELLISON GW. (1983)

A working protocol to be used as a guideline for trial in multiple sclerosis.
Arch Neurol, 40 : 704-710.

WEINSHENKER BG, EBERS GC. (1987)

The natural history of multiple sclerosis. Can J Neurol Sci, 14 : 255-261.

WEINSHENKER BG, BASS B, RICE GPA, NOSEWORTHY J, CARRIERE W, BASKERVILLE J, EBERS GC. (1989a)

The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study 1. Clinical course and disability. Brain, 112 : 133-146.

WEINSHENKER BG, BASS B, RICE GPA, NOSEWORTHY J, CARRIERE W, BASKERVILLE J, EBERS GC. (1989b).

The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study 2. Predictive value of the early clinical course. Brain, 112 : 1419-1428.

WEINSHENKER BG, RICE GPA, NOSEWORTHY J, CARRIERE W, BASKERVILLE J, EBERS GC. (1991)

The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and model outcome. Brain, 114 : 1045-1056.

WEINSHENKER BG. (1995)

The natural history of multiple sclerosis. Neurol Clin, 13 : 119-146.

WICKS DA, TOFTS PS, MILLER DH, DU BOULAY GH, FEINSTEIN A, SACARES RP, HARVEY I, BRENNER R, MC DONALD WI. (1992)

Volume measurement of multiple sclerosis lesions with magnetic resonance images. *Neuroradiology*, **34** : 475-479.

WIEDER Y. (1995)

Les échelles de cotation de la sclérose en plaques . Quelle échelle pour le médecin généraliste ? Thèse de Doctorat en Médecine, Limoges, 117 pp.

WILLOUGHBY EW, PATY DW. (1988)

Scales for rating impairment in multiple sclerosis : a critique. *Neurology*, **38** : 1793-1798.

YUDKIN PL, ELLISON GW, GHEZZI A. (1991)

Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*, **32** : 1051-1055.

IX. ANNEXES

**ECHELLE DE COTATION D'INCAPACITE
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES
DISABILITY STATUS SCALE (D.S.S.)**

d'après J.F. KURTZKE (1955)

- 0 – Examen neurologique normal (tous les systèmes fonctionnels sont au niveau 0)
- 1 – Pas d'incapacité et signes cliniques minimales, comme, par exemple, un signe de Babinski ou une diminution de la sensibilité vibratoire (niveau 1 dans le système fonctionnel).
- 2 – Incapacité minimale (un ou deux systèmes fonctionnels de niveau 2).
- 3 – Incapacité modérée mais pas de problème de déambulation (un ou deux systèmes fonctionnels de niveau 3, ou plusieurs de niveau 2).
- 4 – Incapacité relativement sévère mais pas de problème de déambulation.
Indépendant et debout pendant environ 12 heures dans la journée (un système fonctionnel de niveau 4, ou plusieurs de niveau 3 au moins).
- 5 – Incapacité sévère, suffisante pour empêcher d'effectuer une journée de travail sans aménagements spéciaux.
Ne peut marcher plus de quelques mètres seul (un système fonctionnel de niveau 5, seul, ou une association de niveaux inférieurs).

- 6 - Aide (cannes, béquilles) nécessaire pour marcher (association de systèmes fonctionnels de niveau 3 ou plus).
- 7 - Confiné au fauteuil roulant mais capable de le faire rouler seul et d'effectuer les transferts seul (association de plus d'un système fonctionnel de niveau 4 ou plus : plus rarement, fonction pyramidale de niveau 5, seule).
- 8 - Confiné au lit mais avec usage effectif des bras (habituellement, association de niveaux 4 ou plus dans plusieurs systèmes fonctionnels).
- 9 - Grabataire (association de niveaux 4 ou plus dans la plupart des systèmes fonctionnels).
- 10 - Décès lié à la S.E.P..

N.B Les équivalents usuels dans les systèmes fonctionnels sont par parenthèse.

**SYSTEMES FONCTIONNELS
FUNCTIONAL SYSTEMS (F.S.)**

d'après J.F. KURTZKE (1981)

1 – FONCTION PYRAMIDALE

NIVEAU

0. Normale.
1. Signes anormaux, sans incapacité.
2. Incapacité minime.
3. Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée, monoparésie sévère.
4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie.
5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée.
6. Quadriplégie.
- V. Inconnue.

2 – FONCTION CEREBELLEUSE

NIVEAU

0. Normale.
1. Signes anormaux, sans incapacité.
2. Ataxie débutante.
3. Ataxie du tronc ou d'un membre, modérée.
4. Ataxie sévère touchant tous les membres.
5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés.
- V. Inconnue.
- X. Signe à porter après le niveau, lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation.

3 – FONCTIONS DU TRONC CEREBRAL : PAIRES CRANIENNES

NIVEAU

0. Normale.
1. Signes cliniques seulement.
2. Nystagmus modéré ou autre incapacité modérée.
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou incapacité modérée au niveau d'autres nerfs craniens.
4. Dysarthrie ou autre incapacité marquée.
5. Impossibilité d'avaler ou de parler.
- V. Inconnue.

4 – FONCTIONS SENSITIVES (révisées en 1982)

NIVEAU

0. Normale.
1. Perception des vibrations, ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée.
2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur, ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres; ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans trois ou quatres membres.
3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans trois ou quatres membres.
4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans un ou deux membres : ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de deux membres.

5. Perte de la sensibilité dans un ou deux membres : ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête.
 6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête.
- V. Inconnue.

5 – FONCTIONS VESICO-ANALES (révisées en 1982)

NIVEAU

0. Normale.
 1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses.
 2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare; constipation ou épisode diarrhéique.
 3. Incontinence urinaire fréquente.
 4. Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante.
 5. Incontinence urinaire.
 6. Incontinence urinaire et fécale.
- V. Inconnue.

6 – FONCTION VISUELLE

NIVEAU

0. Normale.
1. Scotome avec acuité visuelle (avec correction) supérieure à 7/10ème.
2. Oeil le plus atteint avec scotome et acuité visuelle (avec correction) comprise entre 4/10ème et 7/10ème.
3. Oeil le plus atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champs visuel, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 2/10ème ou 3/10ème.

4. Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champs visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 1/10ème à 2/10ème, ou niveau 3 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 3/10ème ou moins.
 5. Oeil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 1/10ème, ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 3/10ème ou moins.
 6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 3/10ème ou moins.
- V. Inconnue.
- X. A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur rétinienne temporale.

7 – FONCTION CEREBRALE (OU MENTALE)

NIVEAU

0. Normale.
 1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score D.S.S.).
 2. Diminution légère de l'idéation.
 3. Diminution modérée de l'idéation.
 4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" – modéré).
 5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère.
- V. Inconnue.

8 – AUTRES FONCTIONS

NIVEAU

0. Pas d'altération.
 1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la S.E.P. (à spécifier).
- V. Inconnue.

**ECHELLE DE COTATION D'INCAPACITE
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES
EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (E.D.S.S.)**

d'après J.F. KURTZKE (1983)

NIVEAU

- 0 = Examen neurologique normal (tous les systèmes fonctionnels à 0; le niveau des fonctions mentales peut être coté à 1).
- 1.0 = Pas d'incapacité, signes minimums dans un des systèmes fonctionnels (c'est à dire niveau 1, à l'exception des fonctions mentales niveau 1).
- 1.5 = Pas d'incapacité, signes minimums dans plus d'un système fonctionnel (plus d'un niveau 1, à l'exception des fonctions mentales niveau 1).
- 2.0 = Incapacité minimale dans un des systèmes fonctionnels (un des systèmes fonctionnels niveau 2; les autres, niveau 0 ou 1).
- 2.5 = Incapacité minimale dans deux systèmes fonctionnels (deux systèmes fonctionnels niveau 2; les autres, niveau 0 ou 1).
- 3.0 = Pas de problème de déambulation.
Incapacité modérée dans un système fonctionnel (un système fonctionnel niveau 3; les autres, niveau 0 ou 1), ou légère incapacité dans trois ou quatre systèmes fonctionnels (3/4 systèmes fonctionnels niveau 2; les autres, niveau 0 ou 1).

- 5.5 3.5 = Pas de problème de déambulation mais incapacité modérée dans u
fonctionnel (un système fonctionnel niveau 3 et un ou deux systèmes fo
niveau 2; ou deux systèmes fonctionnels niveau 3; ou cinq systèmes fo
niveau 2; les autres, niveau 0 ou 1).
- 6.0 4.0 = Pas de problème de déambulation.
Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
Indépendant.
Debout douze heures par jour en dépit d'une incapacité relativement se
- 6.5 4.5 = Déambulation sans aide.
Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
Debout la plupart du temps durant la journée.
Capable de travailler une journée entière.
Peut, cependant, avoir une limitation dans une activité complète ou récla
assistance minimale.
Incapacité relativement sévère (habituellement caractérisée par un
fonctionnel de niveau 4, les autres à 0 ou 1, ou par l'association de s
- 7.0 5.0 = Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres.
Incapacité suffisamment sévère pour altérer les activités jour
(habituellement, les systèmes fonctionnels se répartissent de la manière su
un système fonctionnel niveau 5, seul; les autres, niveau 0 ou 1; ou assc
de niveaux plus faibles dépassant ceux du niveau 4.0).
- 7.1

8.0 = Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou déplacé en fauteuil par une autre personne.

Peut rester hors du lit la majeure partie de la journée.

Conserve la plupart des fonctions élémentaires.

Conserve en général l'usage effectif des bras (association de niveaux 4 dans plusieurs systèmes fonctionnels).

8.5 = Confiné au lit la majeure partie de la journée.

Conserve un usage partiel des bras.

Conserve quelques fonctions élémentaires (association de niveaux 4 dans plusieurs systèmes fonctionnels).

9.0 = Confiné au lit.

Peut communiquer et manger.

9.5 = Grabataire.

Ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.

10 = Décès lié à la S.E.P..

N.B : les équivalents usuels dans les systèmes fonctionnels sont par parenthèse.

INDEX D'AMBULATION . (AMBULATION INDEX)

d'après S.L HAUSER (1983)

0. Asymptôtatique.
1. Marche normale; fatigabilité interférant avec les activités sportives ou sociales.
2. Marche anormale ou épisode d'instabilité (anomalies notées par l'entourage), capable de marcher 8 mètres en moins de 10 secondes.
3. Marche anormale indépendante, capable de marcher 8 mètres en moins de 20 secondes.
4. Marche avec aide technique unilatérale (cane ou béquille) et marche 8 mètres en moins de 20 secondes.
5. Marche avec aides techniques bilatérales (cannes, béquilles, ou déambulateur) et marche 8 mètres en moins de 20 secondes; ou marche avec aide technique unilatérale nécessitant plus de 20 secondes pour 8 mètres.
6. Marche avec aides techniques bilatérales nécessitant plus de 20 secondes pour 8 mètres. Utilisation occasionnelle d'un fauteuil roulant possible.
7. Marche limitée à quelques pas avec aides techniques bilatérales, incapable de marcher 8 mètres, utilise le fauteuil roulant pour la plupart des activités de la vie quotidienne.

8. Déplacement par fauteuil roulant uniquement.

Autonomie de transfert.

9. Déplacement par fauteuil roulant.

Pas d'autonomie de transfert.

ILLNESS SEVERITY SCORE (I.S.S)
COTATION DE SEVERITE DE LA MALADIE
d'après M.R. MICKEY (1984)

COTATION DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE :

1 = INACTIVE : pas de modification de l'examen neurologique dans les 6 mois précédents.

2 = ACTIVE

COTATION DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE :

1 = Forme avec rechute

2 = Forme avec rechute et progressive

3 = Forme progressive seulement

PONDERATIONS POUR LE CALCUL DE L' "ILLNESS SEVERITY SCORE"

ASSIGNED RATING	ACTIVITY*	COURSE**	KURTZKE RATINGS FUNCTIONAL SYSTEMS***							DSS
			A	B	C	D	E	F	G	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	1.4	0.4	1.1	1.6	0.9	0.3	0.2	0.2	0.2	6.3
2	2.4	0.7	1.8	3.0	1.5	0.5	0.4	0.3	0.4	9.9
3		1.0	2.6	4.6	2.0	0.7	0.5	0.4	0.6	13.1
4			3.4	6.6	2.8	1.0	0.6	0.4	0.7	15.3
5			4.2	8.3	3.6	1.3	0.8	0.5	0.8	16.6
6			5.4					0.6		19.8
7										24.5
8										29.4
9										35.2

Illness Severity Score is obtained by summing weights corresponding to assigned ratings and adding the constant 19.8.

*** A means pyramidal functions; B, cerebellar; C, brainstem; D, sensory; E, bowel and bladder; F, visual functions; and G, mental functions.

* A rating of 1 means inactive (without an increase in neurologic signs within 6 months preceding date of entry); 2 means active (with an increase in signal).

** A rating of 1 means relapsing-type course; 2, relapsing and progressive; 3, progressive-type course only.

L' "Illness Severity Score" est obtenu en additionnant les pondérations correspondant au niveau de la cotation choisie et en y ajoutant le nombre constant de 19.8.

Annexe F

EXEMPLE DE CALCUL DE L' I.S.S. :

Les cotations ("Ratings") sont celles choisies par le neurologue.

Les pondérations ("Weights") correspondantes sont celles du tableau précédent.

ITEM		RATING	WEIGHT
1. Activity - inactive		1	1.4
2. Course - relapsing & progressive		2	0.7
FUNCTIONAL SYSTEMS SCALE			
3. Pyramidal	- A	3	2.6
4. Cerebellar	- B	2	3.0
5. Brainstem	- C	1	0.9
6. Sensory	- D	2	0.5
7. Bowel & bladder	- E	2	0.4
8. Visual	- F	2	0.3
9. Mental	- G	0	0.0
10. Disability Status Scale		5	16.6
		Subtotal	26.4
		Additive constant	19.8
		I.S.S. =	46.2

SCRIPPS NEUROLOGICAL RATING SCALE (N.R.S.)
ECHELLE DE COTATION NEUROLOGIQUE DE SCRIPPS
d'après J.C. SIPE de la Clinique SCRIPPS (1984)

MODELE DE LA FEUILLE D'EVALUATION DU "SCRIPPS NEUROLOGICAL RATING SCALE"

SYSTEM EXAMINED	MAXIMUM POINTS	NORMAL	DEGREE OF IMPAIRMENT		
			MILD	MOD.	SEVERE
Mentation and Mood	10	10	7	4	0
Cranial Nerves : Visual Acuity	21	5	3	1	0
Fields, Discs, Pupils		6	4	2	0
Eye Movements		5	3	1	0
Nystagmus		5	3	1	0
Lower Cranial Nerves	5	5	3	1	0
Motor : RU	20	5	3	1	0
LU		5	3	1	0
RL		5	3	1	0
LL		5	3	1	0
DTRS : UE	8	4	3	1	0
LE		4	3	1	0
Babinski : R:L (2ea)	4	4	-	-	0
Sensory : RU	12	3	2	1	0
LU		3	2	1	0
RL		3	2	1	0
LL		3	2	1	0
Cerebellar: UE	10	5	3	1	0
LE		5	3	1	0
Gait; Trunk and Balance	10	10	7	4	0
Special Category :					
Bladder/Bowl/Sexual Dysfunction	0	0	-3	-7	-10
Total	100				
Neurological Rating Scale Score					

* Les points attribués à chaque composante de l'examen neurologique sont totalisés, et les points pour les dysfonctions autonomiques sont soustraits, de manière à obtenir le score NRS final.

EDMUS : European Database
for Multiple Sclerosis.

IDENTIFICATION

Patient

Code Number :

Hospital Number :

Surname :

First Name :

Maiden name :

Gender : M F

Birth date :

Birth place

Residence at MS onset

Present address :

City		
County		
Country		

Phone :

Referring physicians

Name/Address/Phone number

Date of first examination in the department

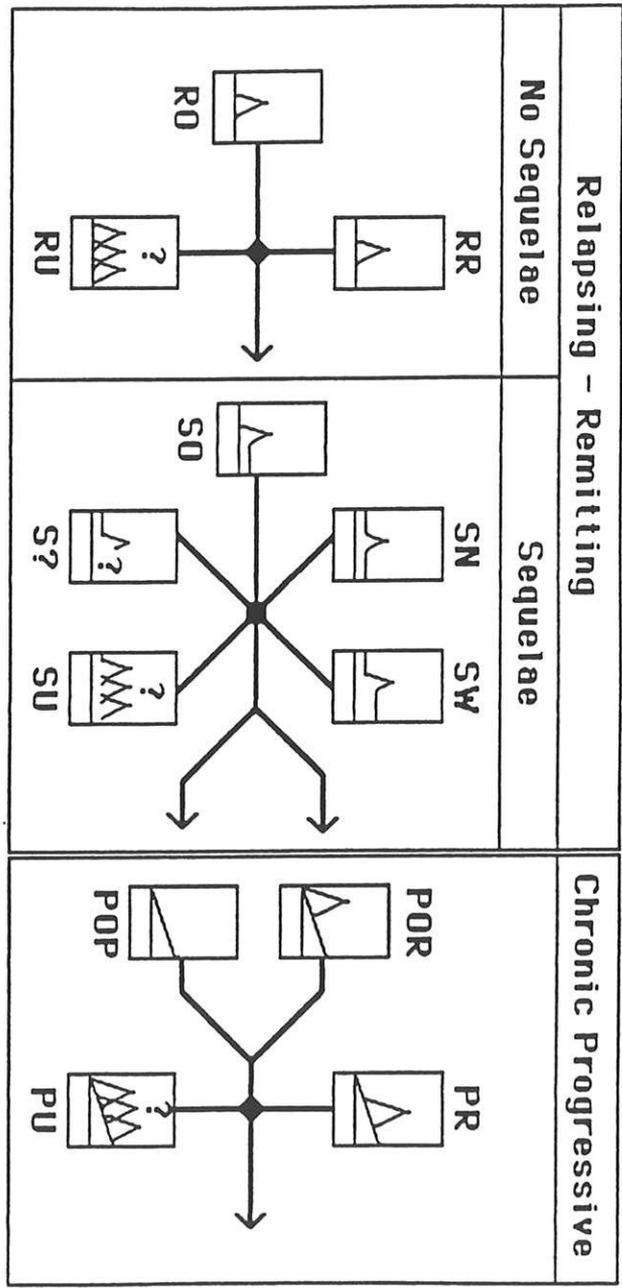
EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis.	MS - BACKGROUND	Patient Number : <input style="width: 80%;" type="text"/>
Genetics		
Twins : <input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no		
Caucasoid : <input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	if no, specify : <input style="width: 100%;" type="text"/>	
HLA typing done : <input type="checkbox"/>		
Other MS cases in the family ? <input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	if yes, checked by a neurologist ? <input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
Medical History		
Pregnancies :	<input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
if yes, specify (number, type, birth date) : <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Other diseases :	<input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
if yes, specify (auto-immune disease, HTA, cancer ...) : <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Diseases liable to interfere with MS-related disability :	<input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	
if yes, specify : <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Particular presentation at MS onset		
if yes, specify : <input style="width: 100%;" type="text"/>		<input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no

Annexe J

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis.

MS - COURSE KEY-DATES

Patient :



Symptoms

Date of event onset	Type	UK	LE	UE	SS	SP	SX	FM	FS	OM	VE	BB	ON	PS	MT	OT
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>														

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis.	MS - NON REVERSIBLE DISABILITY KEY-DATES	
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div>		
EIS (DSS adapted)		
01. Signs only -----	-----	Onset date <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
02. Ambulation - unrelated symptoms only -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
03. Unable to run, unlimited walking -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
04. Limited walking but without aid, > 500 m -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
05. Limited walking but without aid, < 500 m -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
06. Limited walking with cane(s) < 100 m -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
07. Home restricted, ambulation by walls or furniture assistance -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
08. Wheelchair restricted, no step, some use of arms, -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
09. Bed ridden, transfer < 0 -----	-----	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
Decease		
MS related : <input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	if no, specify : <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	
Pathological verification : <input type="radio"/> unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	

Annexe L

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis.		COMMENTS	
Patient knowledge of diagnosis			
<input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> yes <input type="radio"/> No			
Banking facilities			
Serum : <input type="text"/>		CSF : <input type="text"/>	
Cells : <input type="text"/>		Nervous tissue : <input type="text"/>	
Key words			
<input type="text"/>			
Comments			
<input type="text"/>			
EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis.		DIAGNOSIS SYNOPSIS	
<input type="checkbox"/> "Wait and See"			

Annexe N

EDMUS : European Database
for Multiple Sclerosis.

Immunological Treatments

Date :

Patient number :

Type	Date of onset	Route	Stopping, if any, during the previous 3- months
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Oral <input type="radio"/> Parenteral	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Specify (daily dose, cumulative dose, side-effects, efficiency...)			

Annexe O

EDMUS : European Database
for Multiple Sclerosis.

Symptoms and Signs

Date :

Patient number :

<input type="checkbox"/> LE	<input type="checkbox"/> Motor weakness	<input type="checkbox"/> Ataxia	<input type="checkbox"/> Spasticity	<input type="checkbox"/> Severe tremor
<input type="checkbox"/> UE	<input type="checkbox"/> Astereognosia	<input type="checkbox"/> "Main inutile"	<input type="checkbox"/> Hemiplegia	<input type="checkbox"/> Other
<input type="checkbox"/> SS	<input type="checkbox"/> Paresthesiae	<input type="checkbox"/> Dysesthesiae	<input type="checkbox"/> Pain	<input type="checkbox"/> Lhermitte's sign
<input type="checkbox"/> SP	<input type="checkbox"/> Micturition abn.	<input type="checkbox"/> Defecation abn.		
<input type="checkbox"/> SX				
<input type="checkbox"/> FM	<input type="checkbox"/> Facial palsy	<input type="checkbox"/> Hemispasm	<input type="checkbox"/> Myokymia	
<input type="checkbox"/> FS	<input type="checkbox"/> Tic douloureux	<input type="checkbox"/> V atypical pain	<input type="checkbox"/> V paresthesiae	<input type="checkbox"/> V hypoesthesiae
<input type="checkbox"/> OM	<input type="checkbox"/> Diplopia	<input type="checkbox"/> Oscillopsia	<input type="checkbox"/> Ocular nerve palsy	<input type="checkbox"/> INO
	<input type="checkbox"/> Gaze paresis	<input type="checkbox"/> Horner	<input type="checkbox"/> Other	
<input type="checkbox"/> VE	<input type="checkbox"/> Vertigo	<input type="checkbox"/> MS related deafness	<input type="checkbox"/> Nystagmus	
<input type="checkbox"/> BB	<input type="checkbox"/> Dysarthria	<input type="checkbox"/> Dysphagia		
<input type="checkbox"/> ON	<input type="checkbox"/> Ocular pain	<input type="checkbox"/> Dyschromatopsia	<input type="checkbox"/> Loss of visual acuity	<input type="checkbox"/> Optic atrophy
<input type="checkbox"/> PS	<input type="checkbox"/> Depression	<input type="checkbox"/> Euphoria		
<input type="checkbox"/> MT				
<input type="checkbox"/> OT	<input type="checkbox"/> Areflexia	<input type="checkbox"/> Amyotrophy	<input type="checkbox"/> Paroxysmal manifestations	<input type="checkbox"/> Extrapyramidal
	<input type="checkbox"/> Seizure	<input type="checkbox"/> Hemianopsia	<input type="checkbox"/> Lobar cerebral syndromes	<input type="checkbox"/> Periphlebitis
	<input type="checkbox"/> Worsening with T°	<input type="checkbox"/> Fatigue	<input type="checkbox"/> Headache	<input type="checkbox"/> Others

Annexe P

EDMUS : European Database
for Multiple Sclerosis.

MRI and other exams

Date :

Patient number :

MRI

MS related abnormality :

- Cerebrum : ND - +
- Brainstem : ND - +
- Cerebellum : ND - +
- Spinal cord : ND - +
- Optic nerve : ND - +

Periventricular

White matter focal

Strongly suggestive of MS

Enhancement :

If previous MRI, any change ?

- ND - +
- ND - +

MS - Unrelated abnormality

specify :

CT Scan

- ND - +

Strongly suggestive of MS

Other exams

Annexe Q

Date :

Patient number :

Electrophysiology

YEP : right eye : - + left eye : - +

BAEP : right ear : - + left ear : - +

SEP : right UE : - + left UE : - +

 right LE : - + left LE : - +

MEP : right UE : - + left UE : - +

 right LE : - + left LE : - +

Cerebrospinal Fluid

Traumatic

White cells : count < 2/mm³ : yes no if no, specify number/mm³ :

 cytology : Not done Normal Plasma cells Other abnormality

Chemistry : CSF (mg/l) Blood (g/l)

Total proteins :

Albumin :

IgG :

IgG index :

Oligoclonal banding : unknown yes no

Annexe R

Demographic data selection

Gender

Both
 M
 F

Disease duration (yrs)

from :
 to :

	Date	
Birthdate	from :	to :
MS-Onset	<input type="text"/>	<input type="text"/>
First examination	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Last information	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Most recent update	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	age (yrs)	
Age	from :	to :
MS-Onset	<input type="text"/>	<input type="text"/>
First examination	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Last information	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(Criteria associated by "And")

Done

Clear

Help !

Background selection

Genetics

Twins : N.C. Yes No

Caucasoids : N.C. Yes No

HLA typing done

Familial MS

Medical history

Pregnancies : N.C. Yes No

Other diseases : N.C. Yes No

Interfering diseases : N.C. Yes No

Particular presentation at MS onset

Particular Onset : N.C. Yes No

(Criteria associated by "And")

Done **Clear** **Help !**

MS onset and course selection

Course classification N.C.

Remittent All
 without sequelae
 with sequelae

Remittent Progressive All
 Progressive without superimposed relapses
 with superimposed relapses

(Class associated by "Or")

Onset Symptoms N.C.

Long Tracts: N.C. Include Exclude
 Brainstem: N.C. Include Exclude
 Optic Neuritis: N.C. Include Exclude

(Symptoms associated by "And")

Onset symptoms (details) N.C.

LE <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
UE <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
SS <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
SP <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
SX <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
FM <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
FS <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
DM <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
YE <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
BB <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
DN <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
PS <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
MT <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude
OT <input checked="" type="radio"/> N.C.	<input type="radio"/> Include	<input type="radio"/> Exclude

(Symptoms associated by "And")

Isolate the selected symptom

Intervals from MS onset

to second event : from to (yrs)

to progression : from to (yrs)

Residual disability selection

Severity classification N.C.

Hyperacute
 Acute
 Subacute
 Intermediate
 Benign
 Not assessable

(Severity levels associated by "Or")

Deceased

N.C. No Yes

Intervals from MS onset (yrs)

To EIS ≥ 3 from : to :

To EIS ≥ 7 from : to :

Highest residual disability grade

from : to :

01. No disability. Minimal signs on neurological examination.

02. Minimal and not ambulation-related disability. Able to run.

03. Unlimited WD without rest, but unable to run; or significant not ambulation-related disability.

04. Walks without aid. Limited WD, but > 500 meters without rest.

05. Walks without aid. WD < 500 meters without rest.

06. Walks with uni or bilateral support. WD < 100 meters without rest.

07. Home restricted, a few steps with walls or furniture assistance. WD < 10 meters without rest.

08. Chair restricted. Unable to take a step, some effective use of arms.

09. Bedridden and totally helpless.

Done

Clear

Help !

Symptoms and Signs		Cumulative symptoms selection	
<input type="checkbox"/> LE	<input type="checkbox"/> Motor weakness	<input type="checkbox"/> Ataxia	<input type="checkbox"/> Spasticity
<input type="checkbox"/> UE	<input type="checkbox"/> Astereognosis	<input type="checkbox"/> "Main inutile"	<input type="checkbox"/> Hemiplegia
<input type="checkbox"/> SS	<input type="checkbox"/> Paresthesiae	<input type="checkbox"/> Dysesthesiae	<input type="checkbox"/> Pain
<input type="checkbox"/> SP	<input type="checkbox"/> Micturition abn.	<input type="checkbox"/> Defecation abn.	<input type="checkbox"/> Severe tremor
<input type="checkbox"/> SX			<input type="checkbox"/> Other
<input type="checkbox"/> FM	<input type="checkbox"/> Facial palsy	<input type="checkbox"/> Hemispasm	<input type="checkbox"/> Myokymia
<input type="checkbox"/> FS	<input type="checkbox"/> Tic douloureux	<input type="checkbox"/> Y atypical pain	<input type="checkbox"/> Y paresthesiae
<input type="checkbox"/> OM	<input type="checkbox"/> Diplopia	<input type="checkbox"/> Oscillopsia	<input type="checkbox"/> Ocular nerve palsy
	<input type="checkbox"/> Gaze paresis	<input type="checkbox"/> Horner	<input type="checkbox"/> Other
<input type="checkbox"/> YE	<input type="checkbox"/> Vertigo	<input type="checkbox"/> MS related deafness	<input type="checkbox"/> Nystagmus
<input type="checkbox"/> BB	<input type="checkbox"/> Dysarthria	<input type="checkbox"/> Dysphagia	
<input type="checkbox"/> ON	<input type="checkbox"/> Ocular pain	<input type="checkbox"/> Dyschromatopsia	<input type="checkbox"/> Loss of visual acuity
<input type="checkbox"/> PS	<input type="checkbox"/> Depression	<input type="checkbox"/> Euphoria	<input type="checkbox"/> Optic atrophy
<input type="checkbox"/> MT			
<input type="checkbox"/> OT	<input type="checkbox"/> Areflexia	<input type="checkbox"/> Amyotrophy	<input type="checkbox"/> Paroxysmal manifestations
	<input type="checkbox"/> Seizure	<input type="checkbox"/> Hemianopsia	<input type="checkbox"/> Lobar cerebral syndromes
	<input type="checkbox"/> Worsening with T°	<input type="checkbox"/> Fatigue	<input type="checkbox"/> Headache
(Symptoms associated by "And")			
Symptoms class		<input type="checkbox"/> Long Tracts	<input type="checkbox"/> Brainstem
			<input type="checkbox"/> Optic Neuritis

Diagnosis selection

Classification N.C.

- Verified
- Clinically definite
- Lab. supported definite
- Clinically probable
- Lab. supported probable
- Suspected

(Diagnosis class associated by "Or")

Diagnosis criteria

Pathological verification

- Time dissemination : N.C. Include Exclude
- Space dissemination : N.C. Include Exclude
- C.S.F. : N.C. CSF + CSF -

Wait and see

(Criteria associated by "And")

Done

Clear

Help !

Comments selection		
Keywords	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(Keywords associated by "And")	
Banking facilities	<input type="checkbox"/> Cells <input type="checkbox"/> Nervous tissue <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> C.S.F.	
	(Criteria associated by "Or")	
Done	Clear	Help !

Paraclinical exams selection

Electrophysiology N.C.

VEP : N.C. -

BAEP : N.C. -

SEP : N.C. -

MEP : N.C. -

Imaging N.C.

CT scan : N.C. -

MRI : N.C. -

Cerebro spinal fluid

White cells from : to :

Cytology : N.C. Normal Plasma cells Other abnormality

IgG index : N.C. -

Oligoclonal banding : N.C. -

(Criteria associated by "And")

Done

Clear

Help !

Annexe Z

Selection Master			
Criteria selection			
Demographic data	Background	MS onset and course	
Residual disability	Cumulative symptoms	Diagnosis	
Comments	Paraclinical exams		
Selected criteria			
Criteria	Value	Selection window	
<div style="border: 1px solid black; height: 200px; width: 100%;"></div>			
Search...			
Quit selection			
Clear			
Help !			

Annexe Z'**L'échelle d'incapacité EDMUS = The EDMUS impairment Scale
(DSS adapted) ou EIS**

- 0** - Examen neurologique normal
- 1** - Pas d'incapacité. Signes minimales à l'examen neurologique
- 2** - Incapacité minimale sans incapacité à la déambulation. Peut courir.
- 3** - Marche illimitée sans repos mais ne peut courir ou incapacité significative ne touchant pas la déambulation.
- 4** - Marche sans aide. Distance limitée mais supérieure à 500 mètres sans repos
- 5** - Marche sans aide. Distance limitée inférieure à 500 mètres sans repos.
- 6** - Marche avec aides unilatérales ou bilatérales. Distance inférieure à 100 mètres sans repos.
- 7** - Confiné à la maison. Quelques pas avec assistance importante. Distance inférieure à 10 mètres.
- 8** - Confiné au fauteuil. Ne peut plus faire un pas. Utilise ses membres supérieurs.
- 9** - Confiné au lit et totalement dépendant
- 10** - Décès dû à la sclérose en plaques

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	17
II. LA SCLEROSE EN PLAQUES	19
A. EPIDEMIOLOGIE	19
1. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE	20
2. DISTRIBUTION SELON LE SEXE	23
3. FACTEURS PREDICTIFS	23
4. TAUX DE MORTALITE	24
B. LE DIAGNOSTIC	24
1. DISSEMINATION DANS L'ESPACE	25
2. DISSEMINATION DANS LE TEMPS	26
3. LE PRONOSTIC	28
C. ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOGENIE	29
1. ORIGINE VIRALE	29
2. ORIGINE IMMUNOLOGIQUE	31
3. ORIGINE GENETIQUE	32
D. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	35
1. ETUDE DU LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN (LCR)	35
2. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	36
3. LES POTENTIELS EVOQUES	40
4. HLA	41
E. LES CRITERES DE DIAGNOSTIC	41
F. LES ECHELLES DE COTATION	45
1. DISABILITY STATUS SCALE OU ECHELLE DE COTATION DE L'INCAPACITE (DSS)	45
2. FUNCTIONAL SYSTEMS OU SYSTEMES FONCTIONNELS	45
3. EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE OU ECHELLE ETENDUE DE COTATION DE L'INCAPACITE (EDSS)	46
4. AMBULATION INDEX OU INDEX D'AMBULATION (AI)	47
5. ILLNESS SEVERITY SCORE OU COTATION DE SEVERITE DE LA MALADIE (ISS)	47
6. NEUROLOGIC RATING SCALE OU ECHELLE DE COTATION NEUROLOGIQUE (NRS)	47
G. LE TRAITEMENT	49
1. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	49
2. LES TRAITEMENTS DES POUSSEES	49
3. LE TRAITEMENT DE FOND	50
III. LE PROGRAMME "EUROPEAN DATABASE FOR MULTIPLE SCLEROSIS" (EDMUS)	53
A. HISTORIQUE	54
B. LA FORME	55
1. LE SUPPORT	55
2. LA DESCRIPTION	55

C. REGLES PRATIQUES POUR UNE BONNE CODIFICATION	57
D. LE FOND	57
1. L'IDENTIFICATION (ANNEXE H)	57
2. LES ANTECEDENTS (ANNEXE I)	58
3. LES DATES CLEFS DE L'EVOLUTION (ANNEXE J)	58
4. LES DATES CLEFS DU HANDICAP IRREVERSIBLE (ANNEXE K)	62
5. COMMENTAIRES (ANNEXE L)	64
6. "CURRENT STATUS" = ETAT ACTUEL (ANNEXE M)	64
7. TRAITEMENT IMMUNOLOGIQUE (ANNEXE N)	65
8. SIGNES ET SYMPTOMES (ANNEXE O)	65
9. IRM (ANNEXE P)	65
10. ELECTROPHYSIOLOGIE ET LCR (ANNEXE Q)	66
IV. MATERIEL ET METHODES	67
<hr/>	
A. MATERIEL	67
1. LE PROGRAMME EDMUS	67
2. LA POPULATION ETUDIEE	68
B. METHODES	68
1. RECUEIL DES DONNEES GRACE A « LA SELECTION GLOBALE »	68
2. AUTRES MOYENS DE RECUEILS DE DONNEES	69
3. METHODOLOGIE STATISTIQUE	70
V. RESULTATS	71
<hr/>	
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION	71
1. LES ANTECEDENTS	71
2. LES FORMES SELON L'EVOLUTION	72
3. LA MOYENNE D'AGE GLOBALE DE LA POPULATION	72
B. RESULTATS CONCERNANT LE DEBUT DE MALADIE	73
1. LA MOYENNE D'AGE DE DEBUT	73
2. SIGNES ET SYMPTOMES DE DEBUT	75
C. RESULTATS CONCERNANT L'EVOLUTION DE LA MALADIE	78
1. LA DUREE DE LA MALADIE	78
D. RESULTATS CONCERNANT LES CLASSIFICATIONS	79
1. CLASSIFICATION EN FONCTION DE LA SEVERITE D'EVOLUTION DU HANDICAP (TABLEAU X)	79
2. CLASSIFICATION DE POSER (FIGURE N°7)	79
E. RESULTATS CONCERNANT LA PARACLINIQUE	82
1. LE LCR	82
2. LES POTENTIELS EVOQUES	82
3. LA RADIOGRAPHIE (FIGURE N°9)	83
F. RESULTATS CONCERNANT LES ECHELLES DE COTATION	84
1. EIS	84
2. EDSS	86
3. AI	87
4. EIS VERSUS EDSS	87
5. EIS VERSUS AI	88

VI. DISCUSSION	91
A. LA POPULATION ATTEINTE DE SEP	92
1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES	92
2. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE	94
a) Début de la maladie	94
b) Evolution de la maladie	96
3. LES CLASSIFICATIONS	96
4. LA PARACLINIQUE	98
a) L'étude du LCR	98
b) Les potentiels évoqués	99
c) L'IRM :	99
5. LES ECHELLES DE COTATION	100
B. LE PROGRAMME EDMUS	103
1. LA FORME	103
a) La saisie des données	104
b) Les recherches	106
2. LE FOND	107
a) La saisie des données	107
b) Les recherches	113
VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	114
VIII. REFERENCES	118

- Serment D'Hippocrate -

*En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et
de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de
situation sociale.*

*Admis à 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 les
crimes.*

*Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes
confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à
perfectionner mon savoir.*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de
l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure,
puissé-je avoir un sort contraire.*

BON A IMPRIMER N° 46

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'analyse descriptive d'une population de SEP (199) suivie au Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges a permis d'évaluer cet outil standardisé de recueil de données qu'est le programme EDMUS. Les recherches de données ont utilisé la sélection globale du programme et l'utilisation plus complexe du logiciel OMNIS dans laquelle a été programmé EDMUS. De manière générale, notre population est peu différente des données de la littérature. Le sex ratio à 0,4, la moyenne d'âge globale ($45,5 \pm 3,3$ ans) et la moyenne d'âge de début de la maladie ($34,5 \pm 11,0$ ans), les signes et symptômes de début reflètent la majorité des résultats déjà publiés. La répartition de la population en fonction des formes est différente des données classiques avec une sur-estimation des formes R et une sous-estimation des formes RP. L'aggravation du handicap est comparable avec l'EIS et l'EDSS, mais semble moins sensible avec l'AI. Les concordances de cotations en fonction des différentes échelles sont satisfaisantes mais non parfaites. Le programme EDMUS a le mérite d'uniformiser les éléments participants au diagnostic et à l'évolution de la SEP de façon simple et complète. La confidentialité des données est respectée. L'originalité vient de l'apparition d'un schéma évolutif résumant la maladie et aidant le clinicien. Les classifications automatiquement générées limitent les erreurs de classement.

Nous retiendrons des imperfections de forme comme la cotation non obligatoire de l'échelle EDSS, l'impossibilité d'exploiter par la sélection globale, l'EDSS, les traitements suivis par les patients et la différenciation entre les données prospectives et rétrospectives et la difficulté d'effectuer des recherches sur les différents « current status » si le clinicien n'a pas de sérieuses notions d'informatique. Nous pouvons également critiquer certains points de fond comme le manque d'étude sur l'échelle EIS seule échelle à être cotée obligatoirement dans le programme, les carences de précisions des données IRM sur la taille et le volume des plaques, sur les résultats des allèles HLA et une fiche de recueil incomplète ne faisant apparaître que 9 stades sur 11 concernant l'échelle EIS.

Au total, l'outil standardisé de saisie et de recherche qu'est EDMUS a le mérite d'exister et de pouvoir uniformiser les données entre les centres. Dans l'avenir, ce programme devra évoluer afin de rester d'actualité en matière de recherche clinique dans la SEP.

MOTS CLEFS

SEP
Sclérose en plaques
EDMUS
Base de données