



HAL
open science

Déterminants socio-économiques et sclérose en plaques : Influence sur l'évolution et la prise en charge thérapeutique

Floriane Calocer

► **To cite this version:**

Floriane Calocer. Déterminants socio-économiques et sclérose en plaques : Influence sur l'évolution et la prise en charge thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC402 . tel-02534988

HAL Id: tel-02534988

<https://theses.hal.science/tel-02534988>

Submitted on 7 Apr 2020

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Déterminants Socio-Economiques et Sclérose En Plaques:
Influence sur l'évolution et la prise en charge thérapeutique.**

**Présentée et soutenue par
Floriane CALOCER**

**Thèse soutenue publiquement le 05/03/2020
devant le jury composé de**

M. ALAIN CRÉANGE	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Marne la Vallée Paris Est	Rapporteur du jury
M. THIBAUT MOREAU	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Bourgogne	Rapporteur du jury
M. SERGE BRIANÇON	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Lorraine	Président du jury
M. CYRILLE DELPIERRE	Directeur de recherche à l'INSERM, Université Toulouse 3 Paul Sabatier	Membre du jury
Mme EMMANUELLE LERAY	Professeur, EHESP RENNES	Membre du jury
Mme SANDRA VUKUSIC	Professeur des universités PraticienHosp, CHU de Lyon	Membre du jury
M. GILLES DEFER	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. OLIVIER DEJARDIN	Ingénieur de recherche, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par GILLES DEFER et OLIVIER DEJARDIN, Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



La science pour la santé
From science to health

LE RÉSUMÉ (*SUMMARY*)

L'objectif de la thèse était d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques dans l'évolution et la prise en charge thérapeutique de la Sclérose en Plaques (SEP). **Dans une 1^{ère} partie**, nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'identifier l'association entre les déterminants socio-économiques et risque de développer une SEP. Les études les plus récentes, de bon niveau méthodologique, sur de grandes cohortes de patients mettent en avant qu'un faible niveau socio-économique serait associé à un risque plus élevé de développer une SEP. **Dans une 2^{ème} partie**, nous avons étudié l'influence des déterminants socio-économiques sur le risque d'atteindre des niveaux de handicap modérés (EDSS 4) et sévères (EDSS 6) chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) et secondairement progressive (SEP-SP), inclus dans les bases de données de 3 centres expert SEP de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP), Caen, Rouen et Lille (N=3641). Comme indicateur du niveau socio-économique, nous avons utilisé l'EDI, un indice agrégé et écologique de défavorisation socio-économique. Le risque d'atteindre un EDSS 4 ou un EDSS 6 était significativement plus important chez les patients les plus défavorisés socio-économiquement (EDI-quintile 5) que chez les patients les plus favorisés (EDI-quintile 1) ; Hazard Ratio ajusté HRa=1.37 [1.15-1.64] pour le risque d'atteindre un EDSS 4 et HRa=1.42 [1.13-1.75] celui d'atteindre un EDSS 6. Enfin, **dans une 3^{ème} partie**, nous avons étudié l'influence des déterminants socio-économiques approchés par l'EDI sur la prise en charge thérapeutique et plus spécifiquement l'accès aux traitements de fond (DMT), en prenant en considération l'accès au 1^{er} DMT des patients SEP-RR et -SP inclus dans les bases de données des 3 mêmes centres de l'OFSEP (N=3293) puis l'accès aux DMT de 2^{nde} ligne (Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Natalizumab, et Fingolimod) des patients SEP-RR de la base de donnée régionale de la Normandie Occidentale (N=733). D'après nos résultats il semble que les déterminants socio-économiques n'influencent pas l'accès au 1^{er} DMT. Cependant nous avons montré une influence des déterminants socio-économiques sur l'accès aux DMT de 2^{nde} ligne. En effet, partir de 5 ans d'exposition à un 1^{er} DMT, la probabilité de recevoir un DM de 2^{nde} ligne est 3 fois plus élevée pour les patients socio-économiquement les plus favorisés (EDI-quintile 1) comparé aux patients avec des EDI plus élevés (EDI-quintiles 2 à 5) HRa=3.14 [1.72-5.72]. Nous avons mis en évidence que les déterminants socio-économiques influençant plusieurs moments clés de l'évolution de la maladie et de la prise en charge thérapeutiques des patients SEP. Ces observations devraient encourager les neurologues et les équipes paramédicales à prendre des dispositions afin d'améliorer la prise en charge des patients socio-économiquement vulnérables en cherchant à réduire l'impact de ces inégalités sociales de santé (ISS) sur l'évolution de la SEP et l'accès aux soins.

Mots-clés : Épidémiologie, Sclérose en Plaques, Déterminants socio-économiques, risque de Sclérose en Plaques, risque de handicap, prise en charge thérapeutique.

The general objective of the thesis was to study the influence of socio-economic determinants in Multiple Sclerosis (MS) evolution and therapeutic health care. **In a 1st part**, we performed a review of the literature, to identify the association between socio-economic determinants and MS risk. The most recent studies performed with solid methodology on large cohort show that low socio-economic status seems to be associated with a higher risk of Multiple Sclerosis. **In a 2nd part**, we assessed the influence of socioeconomic deprivation on the risk to reach a moderate disability level (EDSS 4) and a severe disability level (EDSS 6) in RR-MS and SP-MM patients included in the databases of 3 MS expert centres (Caen, Rouen, Lille) of the French Observatory for MS (OFSEP) (N=3641). The EDI (European Deprivation Index), an ecological and aggregated indicator was used as a proxy of socio-economic level. The risk of reaching EDSS 4 and EDSS 6 for more socioeconomically deprived patients (EDI Q5) was independently higher than in the less socioeconomically deprived patients (EDI Q1), adjusted Hazard Ratio HRa=1.37 [1.15-1.64] to reach EDSS 4 and HRa=1.42 [1.13-1.75] to reach EDSS 6. Finally, **in a 3rd part**, we studied the influence of socio-economic determinants approached by the EDI on therapeutic health care, and specifically on the access to disease modifying treatments (DMT), taking into consideration the access to first DMT in RR-MS and SP-MS patients included in databases of the 3 same OFSEP centres (N=3293), then on the access to 2nd line DMT (Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Natalizumab, and Fingolimod) in RR-MS patients, included in the regional database of Western-Normandy (N=733). According our results, socio-economic determinants do not seem to influence the access to a 1st DMT. However, we showed an influence of socio-economic determinants on the access to 2nd line DMT. Indeed, after 5 years from initiation of a first DMT the risk of accessing a 2nd line DMT is 3 times higher for patients with lower deprivation indices (1st quintile of EDI) HRa= 3.14 95%CI [1.72-5.72] compared to patients with higher values (EDI quintiles 2 to 5). We highlighted that socio-economic determinants influenced many key moments in evolution and therapeutic health care of MS patients. These observations encourage neurologist and paramedical team to take every provision to improve health care of socio-economically vulnerable MS patients and keep working to reduce social inequalities of health on evolution and access to care in MS.

Key-words: Epidemiology, Multiple Sclerosis, Socio-economic determinants, Multiple Sclerosis risk, disability risk, therapeutic health care.

LES REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement tous les membres du jury pour avoir accepté d'encadrer et évaluer ce travail de thèse. Mes directeurs et moi apprécions les efforts considérables que vous avez déployés pour assister à la soutenance de cette thèse. Votre présence à cette soutenance est un honneur.

▪ **Aux Pr. Gilles de Defer et au Dr. Olivier Dejardin, mes directeurs de thèse.**

Un immense merci pour ces 4 années passées à travailler avec passion et enthousiasme sur cette thématique de thèse mêlant vos deux domaines d'expertise « inégalités sociales de santé et sclérose en plaques ». Je n'aurais pu espérer un meilleur binôme pour encadrer ce travail, m'accompagner, m'encourager et me soutenir. Vous avez été à vous deux l'unité et l'équipe de recherche dont j'avais besoin, la mine de connaissances dont je pouvais m'enrichir et les deux solides piliers sur lesquels je pouvais compter. Par votre bienveillance et votre reconnaissance, vous m'avez permis de prendre l'assurance et la confiance qui m'ont toujours fait défaut. La symbiose et la complicité que nous avons tissées au cours de ce travail de thèse me manqueront considérablement. Je regretterai également votre bureau et votre bonsai M. Defer.

▪ **Au Pr. Guy Lanoy, co-directeur de thèse**

Merci d'avoir accepté ma candidature dans le Master 2 de Santé publique « Parcours Méthodes en recherche clinique et épidémiologique ». J'en garderai le souvenir d'une année particulièrement enrichissante au cours de laquelle j'ai pu acquérir de solides bases en épidémiologie et statistiques au sein de votre équipe « Cancers et Préventions ».

▪ **Aux Pr. Thibault Moreau et Pr. Alain Créange, rapporteurs du jury**

Mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être les deux rapporteurs de notre travail dans le cadre de cette thèse. Vos hauts niveaux d'expertises, votre expérience en tant que cliniciens et l'intérêt que vous vouez à cette pathologie, à son épidémiologie sont nécessaires aux regards extérieurs pour juger justement l'aboutissement de ce travail. Nous sommes reconnaissants de la patience dont vous avez fait preuve, dans l'attente de ce manuscrit et de l'intérêt que vous porterez à sa lecture.

▪ **Aux Pr. Sandra Vukusic et au Dr Emmanuelle Leray, membres du jury**

Mes sincères remerciements car c'est un privilège de pouvoir vous compter parmi les membres du jury. A mon sens vous comptez ainsi que le Pr. Thibault Moreau parmi les grands noms de l'épidémiologie de la SEP à l'échelle nationale et internationale. En commençant à lire vos travaux lors de mon master, je n'aurais jamais pensé avoir la chance de faire vos trois belles rencontres. Merci à toi Emmanuelle pour l'ensemble de ton implication et de tes précieux conseils lors du CSI et en dehors. Tu as fait figure pour moi de co-encadrante de thèse. Je suis infiniment reconnaissante de ton active participation à la préparation de mon avenir post-thèse. Sandra vous pouvez être assurée de mon admiration pour l'énergie que vous portez à développer l'OFSEP, l'ensemble de votre parcours, vos talents d'oratrice et votre curiosité scientifique rayonnante partagée avec celle de l'ensemble des membres du jury.

▪ **Aux Pr. Serge Briançon et au Pr. Cyrille Delpierre, membres du jury**

Mes sincères remerciements car c'est un privilège de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury. Votre large expertise sur les inégalités socio-économiques dans les maladies chroniques est fondamentale à l'appréciation de ce travail de thèse ainsi qu'aux discussions qu'il amènera. L'estime que vous porte M. Defer et Olivier nourrit mon impatience de faire votre connaissance à l'occasion de la soutenance. M. Delpierre, merci d'avoir contribué à la construction de l'EDI avec le Dr. Carole Pornet sans lequel la réalisation des études de cette thèse aurait été compromise.

Je tiens à remercier chaleureusement l'ensemble de nos collaborateurs :

Les 3 centres experts OFSEP pour leur précieuse collaboration et pour avoir accepté de nous confier les données des patients SEP de leur base EDMUS, à savoir le CHU de Caen incluant le réseau RBN-SEP, le CHU de Rouen, le CHU de Lille (incluant le GHICL). Merci aux investigateurs principaux les Prs. Gilles Defer, Patrick Vermersch, Patrick Hauteceur, les Drs. Arnaud Kwiatkowski et Bertrand Bourre, d'avoir suivi avec beaucoup d'attentions et de disponibilités, ce projet de recherche. Merci, aux différents Attachés de Recherche Clinique pour leur travail capital de collecte et vérification des données et leur rapide réponse à nos sollicitations d'exports : Christine Vimont, Fabienne Deruelle, Julie Petit, Messaoud Methenni, Karine Droulon, Mouloud Abrous et Damien Chevanne. Merci de votre chaleureux accueil lors de la présentation du projet dans les différents centres.

Le réseau RBN-SEP pour son énorme soutien et le dévouement des membres pour améliorer la prise en charge des patients atteints de SEP au quotidien : les membres de l'équipe, le Pr. Gilles Defer, les Drs Valérie Jaillon-Rivière, Nathalie Derache, Pierre Branger, Aline Dufay (IDE), Marie-Thérèse Deshogues (IDE), Isabelle Carville (IDE), Emilie Susanne (Secrétaire), Dominique Jean (Assistante Administrative), Charlène Guerard (Psychologue), Karine Droullon (coordinatrice clinique) et l'ensemble des professionnels de santé neurologues, neuropsychologues, kinésithérapeutes attachés à ce réseau.

L'OFSEP pour son soutien, son grand appui au cours de cette thèse et d'avoir accepté notre demande de collaboration dans les deux projets post-doctoraux. Merci à Sandra Vukusic, Irena Vukusic, Véronique Millot, Nadine Passante et Romain Cassey, d'avoir œuvré dans la valorisation scientifique de nos études que ce soit lors des congrès, des assises de l'OFSEP ou via les médias scientifiques. Irena et Romain, je n'oublierai pas votre précieuse aide ainsi que celle de Fabien (Responsable des affaires réglementaire CHU-Caen) dans l'obtention de la CNIL et la collecte des données pour les projets de post-doc ; ces deux paramètres conditionnant la faisabilité de ces projets.

La plateforme MapInMed pour l'important travail de géolocalisation ayant permis la mise à disposition de la donnée socio-économique (EDI) qui à été utilisée lors de mes études. Un merci tout particulier à Ludivine Launay pour sa large contribution dans cette tâche et son professionnalisme.

Je tiens à remercier chaleureusement les personnes cotoyées sur mes lieux de travail.

Au service de neurologie du CHU de Caen, merci à tous les neurologues, infirmières, neuropsychologues, ARC Aides Soignantes, agents hospitaliers et personnels administratifs pour m'avoir accueilli sur les 7 dernières années depuis mon externat de pharmacie jusqu'à quasiment la toute fin de ma thèse. Je tiens à souligner le travail considérable et méritant que vous fournissez dans le soin et l'accompagnement des patients et de leur proche. Merci à mes collègues de bureau les Drs. Caroline Harand, Damien Chevanne, et Mouloud Abrous et Rachida Bari, pour les bons moments passés ensemble, nos discussions et fous rires sans oublier les succulentes pâtisseries gorgées des saveurs du Maroc de Rachida. Caroline et Damien, merci d'avoir toujours pris le temps de relire un bon nombre de mes écrits au cours de ses thèses d'exercice et d'Université, pour vos judicieux conseils en tant qu'anciens doctorants.

À l'unité de Biostatistique et Recherche Clinique du CHU de Caen, un grand merci à votre accueil bienveillant en cette fin de thèse particulièrement difficile. Au Dr. Rémy Morello, à Anaïs Briant et Justine Huet, merci de votre gentillesse et votre aide pour les dernières analyses statistiques. La sérénité et la motivation qui règnent dans cette unité m'a aidé à tenir jusqu'au bout. Rémy vous êtes la pièce maîtresse de l'appréciable et appréciée atmosphère présente dans cette unité, favorable aux bonnes conditions de travail et aux relations humaines.

À l'unité PhinD (Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques) du Pr. Denis Vivien et à l'équipe de recherche du Dr. Fabien Docagne "Serine Protease, Inflammation, Glial cells (SPrInG)", pour le plaisir que j'ai eu à rencontrer et côtoyer les chercheurs de l'unité notamment au cours des journées de vulgarisation scientifique, des congrès, des repas de l'unité et d'autres trop rares occasions. Merci, particulièrement aux Drs. Fabien Docagne, Olivier Toutirais, Maxime Gauberti, Sara Martinez, Héloïse Lebas Pauline Hélie et à Anna Rose pour nos passionnants échanges de connaissances scientifiques. Merci à Sandrine Diavet et Emmanuelle Marie pour leur professionnalisme et l'efficacité dans le suivi administratif de cette thèse.

À l'UIT de génie biologique de Caen à ses enseignants, personnels administratifs et à mes étudiants, merci de m'avoir confié une mission d'enseignement « UE d'initiation aux statistiques et probabilités » deux années consécutives avec mes collègues les Drs. Michel Guillemeau, Basile Augé et Rapahaël Leman. Ce fut pour moi une expérience professionnellement et humainement très enrichissante qui a confirmé mon attrait et ma motivation pour continuer de joindre l'enseignement à une activité de recherche dans le futur. Merci également aux Drs Séverine Cartier, David Delaunay, Sophie Delahaie, Didier Hennequin, Jocelyne Levillain, et à Coralie Thouroude et Sylvie Bacon.

Je tiens finalement à remercier toutes les personnes qui m'ont aidées à concrétiser ce travail de thèse et m'ont encouragées jusqu'à sa conclusion.

Au vice-doyen du PFRS, le Pr Michel Boulouard pour me permettre de soutenir au sein de l'UFR qui m'a vu m'épanouir. Michel, tu peux être assuré de l'estime que je te porte.

À mes professeurs de l'UFR de pharmacie et mes encadrants de stages en laboratoire de recherche Olivier Dejardin (ANTICIPE), Pascale Schuman-Bar (GMPc) Anne-Sophie Voisin-Chiret (CERMN) pour avoir aiguillé mon chemin vers la thèse d'Université.

À mes parents Annick et Lionel, pour avoir éveillé ma curiosité scientifique et intellectuelle, pour avoir privilégié mon éducation scolaire et universitaire, pour votre infaillible soutien et compréhension. Je sais que je peux et pourrai toujours compter sur vous. Maman, tu peux être assurée que sans tes encouragements et tes marques d'attention, cette thèse ne serait jamais arrivée à son terme et je n'aurais pu prendre la décision de partir au Canada. Merci pour le temps que tu as consacré à la relecture et aux corrections linguistiques.

À ma petite famille, à mes grands parents, dont Marie-Thérèse ma grand-mère, à mes tantes Natahalie et Maryse, mes oncles Eric et David, mes cousins Eliot, Ines et Déborah, mon parrain, merci pour tout ce que nous avons partagé ensemble ces quatre dernières années, d'avoir été des oreilles attentives et compréhensives, d'avoir été présents pour moi.

À ma famille de cœur, Florence et Christophe et mes petits neveux Alice, Julien et petit Paul. Merci pour notre complicité depuis tellement d'année, Florence tu es toujours là pour m'aider que ce soit en physique-chimie pendant mes études ou pour corriger l'anglais de mes articles et de l'abstract de cette thèse. A mes yeux, tu fais figure d'une vraie grande sœur.

Au Dr² Marion Boulanger, ma brillante et rayonnante co-doctorante et amie du service de Neurologie. Merci pour notre précieuse entre-aide et tes encouragements mais aussi pour les superbes et trop rares moments que nous avons partagés ces derniers mois, les randonnées, les restaurants et quelques unes de tes nuits de garde dans le service.

À mes amis, partenaires de sorties, rando, de restaurants, de barbecues, de plongée, de voyages, de vol en ULM, jeux de société et vidéo et de foux rire, Géraldine, Rémy, Dominique et Cédric. Votre sincère et belle amitié depuis des années est inestimable. Merci de m'avoir permis de sortir le nez de mes thèses, d'avoir été mes soupapes de décompressions et mes confidents. Je suis persuadée que ni le temps ni la distance ne pourront nous éloigner.

À mes chers voisins, mes amis d'à côté Fred, Gwladys et Yuni le chat, merci d'avoir toujours répondu présent dans les bons et les mauvais moments inhérents à cette thèse. Si je ne peux malheureusement pas vous faire déménager outre-Atlantique, j'emmèrais avec moi nos innombrables souvenirs des moments passés ensemble et notre solide amitié.

À mes grands et proches amis rencontrés à l'IUT, Sèverine, Sylvie, Coralie, Elise et Basile. Merci à vous de m'avoir si souvent conseillée et encouragée par rapport à la thèse, étant passés par là il y a peu. Vous avez désormais un avenir d'enseignant et/ou chercheur fleurissant amplement mérité. Merci aussi pour nos mémorables sorties toujours ponctuées de rires et de divertissements, pour votre énergie positive et l'estime que vous me témoignez.

Aux amis mycologues Serge, Elisabeth, Béatrice, Denis, Arlette, Jenny, Jean et Jean-Phillipe et tout le groupe de mycologues pationnés et pationnant. Merci pour le partage de vos nombreuses connaissances sur les champignons, la nature et les instants partagés lors des sorties mycologiques. La mycologie, autre domaine au côté de la neurologie et épidémiologie qui me passionne et que je compte bien approfondir après la thèse en Colombie Britannique.

À mes amis pas encore cités, Pierre Victor, Albane, Mathilde, Thylbaut, Sylvie et Olivier. Merci pour votre soutien et surtout de m'encourager dans mon choix de partir au Canada.

À Lily, qui a été mon animal de compagnie pendant 15 ans, qui m'a aidée moralement à traverser mes longues années d'études et cette thèse par ses apaisants ronronnements et sa divertissante espièglerie. Son absence depuis peu a créé un vide immense dans ma vie.

À toutes les personnes qui seront présentes le jour de ma soutenance de thèse.

LES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

◆ Les publications

📄 **Article original** : Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Karine Droulon; Launoy G; Gilles Defer, *Socio-economic status influences access to second-line disease modifying treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients*, Plos One , Février 2018 doi: 10.1371/journal.pone.0191646. **Publié**

📄 **Article original** : Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Arnaud Kwiatkowski; Bertrand Bourre; Patrick Vermersch; Patrick Hautecoeur; Guy Launoy; Gilles Defer, *Socioeconomic deprivation increases the risk of disability in Multiple Sclerosis patients MSARD*.

En 2^{ème} révision (révisions mineures de forme uniquement)

📄 **Chapitre de livre** : Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Gilles Defer , *Facteurs socio-économiques et le risque de Sclérose En Plaque dans « La sclérose en plaques – Historique, épidémiologie et pathogénie »*, par Gilles Defer et Marc Debouverie Elsevier Masson, Août 2019. **Publié**

📄 **Chapitre de livre** : Floriane Calocer; Pierre Branger ; Gilles Defer , *Les facteurs évitables impliqués dans le risque et le pronostic de la SEP « La sclérose en plaques – Historique, épidémiologie et pathogénie »* par Gilles Defer et Marc Debouverie, Elsevier Masson , Août 2019. **Publié**

◆ Les communications orales

- **Assises de l'OFSEP 2019 (Lyon)** : « *Défavorisation socio-économique et risque de handicap chez des patients atteints de SEP RR et SP* »
- **Journée de l'école doctorale 2018 (Rouen)** : « *Socioeconomic factors influence in Multiple Sclerosis health care* »
- **Assises de l'OFSEP 2018 (Lyon)** : « *Statut socio-économique et prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques* ».

◆ **Les communications affichées**

- Octobre-2018: ECTRIMS Congress-Berlin (U.K), Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Arnaud Kwiatkowski; Bertrand Bourre; Patrick Vermersch; Patrick Hauteceur; Guy Launoy; Gilles Defer, « Social deprivation increases risk of disability in relapsing-remitting and secondary progressive MS ».
- Septembre-2018: Journée Normande de la Recherche Biomédicale, Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Karine Droulon; Launoy G; Gilles Defer, « Socio-economic status influences access to second-line disease modifying treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients »
- Juin-2018: ARSEP Meeting- Paris (Paris), Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Arnaud Kwiatkowski; Bertrand Bourre; Patrick Vermersch; Patrick Hauteceur; Guy Launoy; Gilles Defer, « *Social deprivation: a factor of disability progression in MS patients* »
- Mars-2017 : JNLF-Toulouse (France), Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Karine Droulon; Launoy G; Gilles Defer, « *Le statut socio-économique influence le délai d'accès à un traitement de seconde ligne chez les patients atteints d'une sclérose en plaques récurrente-rémittente* ». **PRIX DU POSTER**
- Septembre-2016: *ECTRIMS Congress-London (U.K)*, Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Karine Droulon; Launoy G; Gilles Defer, « *Socioeconomic status may influence delay to access to second line Disease Modifying Treatments in RRMS patients* ».
- Juin-2015: *ARSEP Meeting- Paris (Paris)*, Floriane Calocer; Olivier Dejardin; Karine Droulon; Launoy G; Gilles Defer, « Explore social determinants on the interval between first- and second line therapy in initially Relapsing-Remitting form of MS: a French regional experience ». **PRIX DU POSTER**

◆ Les autres publications et communications hors du cadre de la thèse

Article : Hassina Belblidia, Marianne Leger, Abdelouadoud Abdelmalek, Anne Quiedeville, Floriane Calocer, Michel Boulouard, Christelle Jozet-Alves, Thomas Freret, Pascale Schumann-Bard, P., 2018. *Characterizing age-related decline of recognition memory and brain activation profile in mice. Experimental Gerontology* 106, 222–231 doi: 10.1016/j.exger.2018.03.006. **Publié**

Article : Laure Peyro-Saint-Paul, Nathalie Derache, Sophie Fedrizzi, Maxence Ficheux, Stéphane Allouche, Jean-Jacques Parienti, Floriane Calocer, Florian Le Caignec, Gilles Defer. *Severe Bone Pain with Teriflunomide: Five Case Reports and Review of the French Pharmacovigilance Database*. *Thérapie* 2019 doi: 10.1016/j.therap.2019.07.0062019. **Sous Presse**

Communication affichée : Septembre-2014: ECTRIMS Congress-Boston (U.S.A), Floriane Calocer, Hélène Legros, Bertrand Bourre, Nathalie Derache, Gilles Defer
«*Impact of jcv seropositivity in natalizumab-relapsing-remitting-multiple sclerosis treated patients: an observational study*».

Communication affichées : Septembre-2019: ECTRIMS Stockolm (Suède), Nathalie Derache, Cuche Juliette, Floriane Calocer, Pierre Branger, Rémy Morello, Gilles Defer «*Clinical factors of conversion to progressive phase in relapsing-remitting multiple sclerosis patients within 11 years*».

◆ La thèse d'exercice de pharmacie

Décembre 2018 : « *Prise en charge du risque de Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive chez des patients atteints de Sclérose en Plaques traités par Natalizumab : étude descriptive interrégionale CAEN – ROUEN* ». Université de Caen Normandie dirigée par le Pr. Gilles Defer (CHU-CAEN) et co-encadrée par le Dr. Nathalie Derache (CHU-CAEN).

LES ABRÉVIATIONS

ADEM	Encéphalomyélite Aiguë Disséminée
ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AG	Acétate de glatiramère
AG-CMH	Complexe liant l'acétate de glatiramère au
ALAT :	ALanine Transaminase
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament</i>
AQ	Aquaporine
ARN :	Acide RiboNucléique
ARN :	Acide ribonucléique
ARNMD :	<i>Research in Nervous and Mental Disease</i>
ARR :	<i>Annualized Relapse Rate</i>
BHE :	Barrière Hémato-Encéphalique
BOC	<i>Bandes oligoclonales</i>
CCL2 :	Chemokine (C-C motif) ligand 2
CDSS :	Commission des déterminants sociaux de la santé
CDSS :	Commission sur les Déterminants Sociaux de la Santé
CFD :	Cellules Folliculaires Dendritiques
CIS :	<i>Clinically Isolated Syndrome</i> (Syndrome Cliniquement Isolé)
CLLk	Chaînes légères libres kappa et lambda d'Ig
CMH	<i>Complexe majeur d'histocompatibilité</i>
CNAMTS :	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNIL :	Commission National Informatique et Libertés
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène
CXCL13	<i>C-X-C motif chemokine 13</i>
DHODH	DiHydroOrotate DésHydrogénase
DIS :	Dissémination spatiale
DIS:	Dissémination spatiale
DIT :	Dissémination dans le temps
DIT:	Dissémination temporelle
DMT :	<i>Disease Modifying Treatment</i>
DSS :	Disability Status Score
EAE :	Encéphalopathie Animale Expérimentale
EAE :	Encéphalite Allergique Expérimentale
EAE :	<i>Experimental Autoimmune Encephalomyelitis</i>
EBNA2	Epstein-Barr virus nuclear antigen 2
EBV :	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EBV:	Virus d'Epstein-Barr
EDI :	<i>European Deprivation Index</i>
EDMUS	<i>European Database for Multiple Sclerosis</i>
EDMUS :	European Database for Multiple Sclerosis
EDSS :	Extended Disability Status Score
EDSS :	<i>Expanded Disability Status Score</i>
ELISA :	<i>Enzyme-Linked Immuno Assay</i>
ENvIMS:	<i>Environmental Risk Factors In Multiple Sclerosis</i>
ESA :	Espace Sous-Arachnoïdien
EU-SILC	<i>European Union Statistics of Income and Living Conditions</i>

FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FDEP	: French DEPrivation index
FLAIR	: <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FLAIR:	<i>Fluid Attenuated Inversion Recuperation</i>
Gd	: Gadolinium
Gd +	: Lésion réhaussée au gadolinium
GM-CSF	: <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GWAS	: <i>Genome Wide Association Search</i>
HB	: Hommes blancs.
HB_2GM	: Hommes blancs vétérans de la Seconde Guerre mondiale
HB_GC	: Hommes blancs vétérans de la guerre de Corée
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HN	: Hommes noirs,
HR	: Hazard Ratio
HRa	: Hazard Ratio ajusté
IC95%	: Intervalle de confiance à 95%
ICM	: Indice Comparatif de Mortalité
IFN	: Interférons
IgG	: Immunoglobines G
IgM	: Immunoglobines M
IL	: Interleukines
IL-17	: Interleukine-17
IM	: Intra-Musculaire
IMC	: Index de Masse Corporelle
INSEE	: Institut national de la statistique et des études économiques
IR(N)M	: Imagerie par Résonance (Nucléaire) Magnétique
IRDES	: Institut de recherche et documentation en économie de la santé
IRIS	: Îlots Regroupés pour l'Information Statistique
IRM:	<i>Imagerie par Résonance Nucléaire magnétique</i>
ISS	: Inégalités Sociales de Santé
IV	: Intra-Veineuse
Keap	: <i>Kelch-like erythroid cell-derived protein</i>
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LCS	: Liquide Cérébro-Spinal
LEMP	: Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive
LMP1	: <i>Latent membrane protein 1</i>
LR-Test	: Test du Log-Rang
LT	: Lymphocytes T
MadCAM	: <i>Mucosal vascular addressin Cell Adhesion Molecule</i>
MAIT	: Lymphocytes T invariante associées aux muqueuses
MAIT	: <i>Mucosa-Associated Invariant T cell</i>
MBP	: <i>Myeline Basic Protein</i>
MBP	: <i>Myeline Basic Protein</i>
MI:	Mononucléose infectieuse
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MOG	: <i>Myeline Oligodendrocyte Glycoprotein</i>
MRZ	: <i>Measles Rubella Zooster</i>
MSSS	: <i>Multiple Sclerosis Severity Score</i>

NARCOMS:	<i>North American Research Committee on Multiple Sclerosis</i>
NEDA :	Non-Evident Disease Activity
NfI	Neurofilaments
NFS :	Numération De La Formule Sanguine
NMODS :	Neuromyelitis optica spectrum disorder (Maladie de Devic)
NMOSD :	<i>NeuroMyelite Optique Spectrum Disorder</i>
NO :	<i>Nitric Oxide</i>
Nrf2 :	<i>Nuclear factor erythroid-2-Related Factor 2</i>
OCDE :	Organisation de coopération et de développement économiques
ODC :	Oligodendrocytes
OFSEP :	Observatoire Français sur la Sclérose en Plaques
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
OR :	Odds Ratio
ORa :	Odds Ratio ajusté
PCR :	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
P-value	Valeur P
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RIS :	<i>Radiocally Isolated Syndrome</i>
RNS :	<i>Reactive Nitrogen Species</i> (Espèces réactives à l'azote)
ROS :	<i>Reactive Oxygen Species</i> (Espèces réactives à l'oxygène)
RR :	Risque Relatif
RRa :	Risque Relatif ajusté
SC :	Sous-Cutanée
SEP :	Sclérose En Plaques
SEP-PP :	Sclérose en Plaques Primairement progressive
SEP-RR :	Sclérose en Plaques Récurrente-rémittente
SEP-SP :	Sclérose en Plaques Secondairement-progressive
SIG :	Système d'Information Géographique
SNC :	Système Nerveux Central
SSE :	Satut socio-économique
Th :	Cellules (lymphocytes) T helper
TH :	Lymphocyte <i>T-helper</i>
TNF :	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSM:	Taux standardisés à la population mondiale
VCAM :	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
Virus-JC ou	Virus de John Cunningham
JCV :	
WHO	<i>World Health Organisation</i>

LE GLOSSAIRE

❖ **Vocabulaire se référant aux Inégalités Sociales de Santé et aux déterminants socio-économiques.**

▪ ***Deprivation index***

L'indice de **défavorisation sociale**, dit aussi indice de **défaveur sociale** ou indice de **désavantage social**, est le terme français correspondant au « deprivation index » dans la littérature internationale ou à l'indice de défavorisation au Québec. Il est censé rendre compte d'un état de désavantage observable et démontrable relatif à la communauté locale ou plus largement à la société à laquelle appartient une personne, une famille ou un groupe (Townsend, 1987). C'est une mesure **écologique** qui caractérise le milieu socio-économique dans lequel vivent les individus d'une aire géographique donnée, à un moment donné (par exemple le taux de chômeurs, le pourcentage d'ouvriers au sein de la population active), et que l'on attribue à chaque individu, en utilisant l'adresse de son domicile. Il est construit par agrégation, à une échelle géographique donnée, d'informations disponibles à partir du recensement. L'indice caractérise les individus d'une population d'un territoire pris collectivement, et non la situation individuelle.

▪ **Déterminants sociaux de la santé**

Ensemble des conditions socialement produites qui influencent la santé des populations. Une liste non exhaustive inclurait : les politiques en matière d'emploi, le type d'emploi, l'éducation, les infrastructures de transport, le revenu, l'environnement bâti dont l'habitation et autres.

- **Empowerment**

« Processus par lequel une personne accroît son pouvoir sur les décisions et les actions qui influent sur sa santé. L'*empowerment*, qui peut être un processus social, culturel, psychologique ou politique, permet aux individus et aux groupes sociaux d'exprimer leurs besoins et leurs préoccupations, d'élaborer des stratégies de participation à la prise de décisions et d'intervenir sur les plans politiques, social et culturel pour combler leurs besoins. » [Agence de la santé publique du Canada, 2007]

- **Équité en santé**

L'équité en santé renvoie à un jugement fondé sur la valeur de justice sociale. Elle réfère au redressement du caractère injuste d'une inégalité observée soit dans la distribution d'une ressource qui permet la santé ou dans un état de santé.

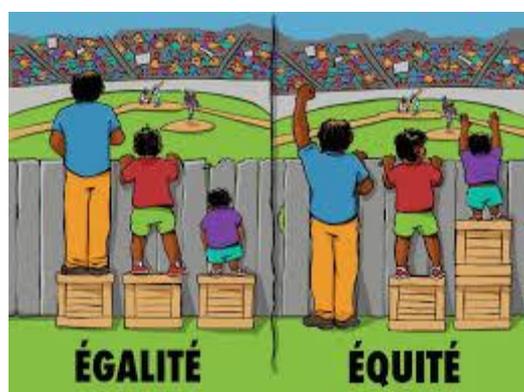


Figure 1 : Différence entre égalité et équité

- **Éthnicité**

Concept « combinant une multiplicité de caractéristiques telles que le lieu de naissance, la langue, les « traits culturels », la religion, la « race », la nationalité, la couleur, l'ascendance et, recouvrant tous ces attributs, le sens d'une appartenance commune » [Simon, 1997].

- **Facteurs de risque**

Pour l'OMS, « un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. Les facteurs de risque les plus importants sont par exemple : le déficit pondéral, les rapports sexuels non protégés, l'hypertension artérielle, la consommation de tabac ou d'alcool, l'eau non potable, l'insuffisance de l'hygiène ou de l'assainissement. »

- **Facteurs de risques évitables**

On dissocie généralement les facteurs de risque en deux groupes : les **facteurs évitables et les facteurs non évitables**. Les premiers sont des éléments relatifs à notre comportement ou nos habitudes de vie : le tabac, l'équilibre alimentaire, le soleil, les infections par certains virus ou certaines bactéries... Autant de facteurs contre lesquels il est possible de se prémunir. Les **facteurs non évitables** sont quant à eux liés à notre âge, notre sexe, notre patrimoine génétique.

- **Gradient social en santé**

Observation robuste d'une correspondance entre la position sociale des individus et leur état de santé. Un gradient social de santé est observable lorsque la fréquence d'un problème de santé ou d'une exposition à un facteur de risque augmente régulièrement à partir des catégories les plus favorisées vers les catégories les plus défavorisées

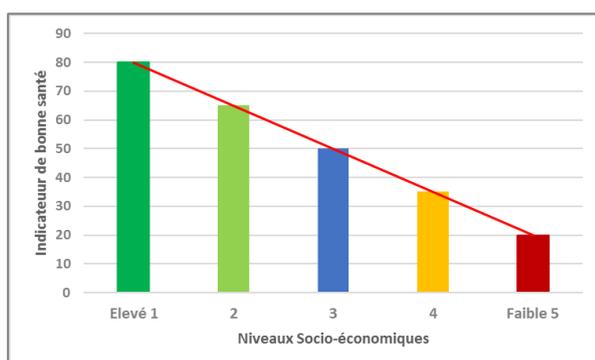


Figure 2 : Gradient social en santé

- **Inégalités sociales de santé**

Les inégalités sociales de santé (ISS) correspondent aux différences d'état de santé observées entre des groupes sociaux. Elles font référence aux différences observées dans la relation entre l'état de santé d'un individu et sa position sociale (selon des indicateurs comme ses revenus, son niveau d'études, sa profession, etc.). Les ISS concernent toute la population selon un gradient social. » (Potvin et al., 2012)

« Les inégalités sociales de santé ne se réduisent pas à une opposition entre les personnes pauvres et les autres. [...] Les inégalités sociales de santé suivent une distribution socialement stratifiée au sein de la population. En d'autres termes, chaque catégorie sociale présente un niveau de mortalité, de morbidité plus élevée que la classe immédiatement supérieure. » (Potvin et al., 2012)

- **Intervention de santé des populations sur les inégalités sociales de santé**

Toute action qui vise à modifier la distribution des risques à la santé en ciblant les conditions sociales, économiques et environnementales qui la façonnent.

- ***Life course epidemiology***

Traduit par « épidémiologie vie entière » est l'étude des mécanismes biologiques, comportementaux et psychosociaux qui opèrent tout au long de la vie pour influencer l'état de santé

- **Littératie**

La littératie est définie comme « l'aptitude à comprendre et à utiliser l'information écrite dans la vie courante, à la maison, au travail et dans la collectivité en vue d'atteindre des buts personnels et d'étendre ses connaissances et ses capacités. » [OCDE, 2013]

La littératie en santé recouvre « des caractéristiques personnelles et des ressources sociales nécessaires aux individus et des communautés afin d'accéder, comprendre, évaluer et utiliser l'information et les services pour prendre des décisions en santé ». [OMS, 2015]

- **Observatoire**

Le principe d'une étude de cohorte ou d'un observatoire consiste à suivre pendant un temps donné (plusieurs années ou plusieurs décennies) une population définie (la cohorte) et à recueillir au fur et à mesure pour chaque personne ou chaque patient, de nombreuses informations et les différents événements qui surviennent au cours du suivi.

- **Position sociale**

Place occupée par un individu dans la structure sociale en vertu de son appartenance à un ou plusieurs groupes sociaux. Toutes les sociétés sont stratifiées en fonction d'un certain nombre de critères qui déterminent l'accès qu'ont les groupes sociaux à un ensemble de ressources. La position sociale d'un individu est liée à son appartenance à certains groupes et détermine sa capacité d'accéder aux ressources nécessaires à la réalisation de ses objectifs.

- **Registre**

Un registre est une structure qui réalise « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs évènements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées » (arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité National des Registres).

- **Statut/niveau socio-économique**

Dans notre société les moyens sont partagés de façon inégale entre les individus. Cette répartition inégale conduit à l'existence d'une hiérarchie sociale. La position d'une personne dans cette hiérarchie détermine son statut socio-économique. Les trois dimensions qui fixent le plus la position dans la hiérarchie sociale sont l'éducation, les revenus et la profession.

Il s'agit d'un concept multidimensionnel devant être décrit à partir de nombreux indicateurs. Il peut également être évalué à différents niveaux. Le niveau individuel mesure les caractéristiques comportementales et l'histoire de l'individu. La mesure peut être également supra-individuelle et, dans ce cas, prendre en considération le contexte dans lequel les problèmes de santé se produisent.

LA TABLE DES MATIÈRES

LE RÉSUMÉ (<i>SUMMARY</i>)	1
LES REMERCIEMENTS	2
LES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	6
LES ABRÉVIATIONS	9
LE GLOSSAIRE	12
LA TABLE DES MATIÈRES	17
LES TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX	19
PARTIE 1 : LES GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET LES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ	24
1.1 UNE PRÉSENTATION HISTORIQUE DE LA SCLÉROSE en plaques et les INÉGALITÉS sociales de santé.	24
1.1.1 Les observations historiques et la naissance des concepts dans la SEP.	24
1.1.1 Les principales observations et interventions ayant contribué à l'historique des Inégalités sociales de santé.	29
1.2 LES MODÈLES EXPLICATIFS DE LA FORMATION DES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ	33
1.2.1 L'approche écosociale du modèle de Dahlgren et Whitehead	33
1.2.2 La stratification sociale et genèse de la maladie dans le modèle de Diderichsen et Hallqvist.	34
1.2.3 L'effet de sélection et relation de causalité dans le modèle de Mackenbach	35
1.2.4 Les influences multiples tout au long de la vie dans les modèles du <i>life course</i>	36
1.3 LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA Sclérose en plaques	41
1.4 LE DIAGNOSTIC ET LES FORMES CLINIQUES DE LA SEP	44
1.4.1 Les critères de diagnostic	44
1.4.2 Les formes cliniques de SEP	50
1.4.3 L'évaluation clinique	53
1.5 LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	56
1.5.1 Le traitement des poussées	56
1.5.2 Les traitements de fond	57
1.5.3 Les traitements symptomatiques	64
1.6 L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET SES FACTEURS DE RISQUE	65
1.6.1 L'incidence, la prévalence et la mortalité	65
1.6.2 Les facteurs de risques et de progression	69
1.7 PUBLICATION DE THÈSE N°1	83
PARTIE 2 : LES OBJECTIFS ET LES ASPECTS METHOLOGIQUES DES TRAVAUX DE THÈSE	90
2.1 LES OBJECTIFS	90
2.2 LES ASPECTS METHOLOGIQUES	92
2.2.1 La présentation des données de l'Observatoire Français de la SEP	92
2.2.2 L'European Deprivation Index : un indicateur écologique proxy des déterminants socio-économiques.	95
2.2.3 Les marqueurs de prise en charge utilisés	99
2.2.4 Les modèles statistiques utilisés	100
PARTIE 3 : LES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET LA SCLÉROSE EN PLAQUES.	108
3.1 L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR LE risque de développer une SEP	108
3.2 PUBLICATION DE THÈSE N°2	116

3.3 L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE	125
3.3.1 Le contexte et les objectifs	125
3.3.2 Les matériels et méthodes	127
3.3.3 Les résultats	130
3.4 PUBLICATION DE THÈSE N°3	139
3.5 L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.	157
3.5.1 Le contexte et les objectifs	157
3.5.2 Les traitements de fonds de 1ère ligne	163
3.5.3 Les traitements de fond de 2 nd e ligne	171
3.6 PUBLICATION DE THÈSE N°4	180
PARTIE 4 : DISCUSSION, PERSPECTIVES ET CONCLUSION	192
4.1 Discussion	192
4.1.1 Réflexions sur les aspects méthodologiques	192
4.1.2 Synthèse des résultats des différentes études présentées.	200
4.2 Perspectives	211
4.3 Conclusion	216
LES ANNEXES	217
LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	234

LES TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX

- **La table des figures**

Figure 1 : Différence entre égalité et équité.....	13
Figure 2 : Gradient social en santé.....	14
Figure 3: Portrait de St. Lidwina de Schiedam (1380-1433).....	25
Figure 4 : Peinture de Sir Augustus Frederick d'Este (1794-1848).....	25
Figure 5 : Portrait de <i>Jean Cruveilhier (1791-1874)</i>	25
Figure 6 : (a) Portrait de Robert Carswell (1793-1857) (b) Atrophie de la moelle épinière : planche anatomique de R. Carswell (<i>Carswells' Illustrations of the elementary forms of disease</i>).....	26
Figure 7 : Portrait de Friedrich Von Frerichs (1819-1885).....	26
Figure 8 : Portrait de Ludwig Türck (1810-1868).....	26
Figure 9 : Portrait de Karl Rotikanski (1804-1878).....	26
Figure 10 : Portrait de Ernest Leyden (1832-1910).....	27
Figure 11 : Portrait de Eduard Rindfleisch (1836-1908).....	27
Figure 12 : Article et dessin de Fromman (1765-1837) de neuroglie colorée à la surface de la ME.	27
Figure 13 : Portrait de Jean-Martin Charcot (1825-1893).....	28
Figure 14 : Portrait d'Alfred Vulpian (1826-1887).....	28
Figure 15 : Portrait de Louis Villermé (1782-1863).....	30
Figure 16 : Couverture de l'état physique et moral des ouvriers par Louis Villermé.....	30
Figure 17 : Portrait d'Edwin Chadwick (1800-1890).....	30
Figure 18 : Portrait de Rodolph Virchow.....	30
Figure 19 : Portrait de Friedrich Engels.....	31
Figure 20 : Portrait d'Otto von Bismarck (1815-1898).....	31
Figure 21 : Photographie de William Beveridge.....	31
Figure 22 : Affiche de la Sécurité Sociale de 1945.....	31
Figure 23 : Charte D'Ottawa.....	32
Figure 24 : Logo de l'OMS.....	32
Figure 25 : Sir Mickael Marmot.....	32
Figure 26 : Modèle des déterminants de la santé de Dahlgren et Whitehead (Dahlgren and Whitehead, n.d.).....	33
Figure 27 : Modèle de Diderichsen et Hallqvist adaptée par l'OMS ("Challenging Inequities in Health: From Ethics to Action , " n.d.).....	34
Figure 28 : Modèle des déterminants sociaux de Mackenbach et Stronks (Mackenbach et Stronks, 2004).....	35
Figure 29 : Modèle du <i>life course</i> illustré à partir du modèle de Dahlgren et Whitehead.....	37
Figure 30 : Modèle des trajectoires <i>pathways</i> de la Commission des déterminants sociaux de la santé (CDSS) de l'OMS modifié d'après Solar et Irwin (Organisation mondiale de la santé, 2009).....	39
Figure 31 : Chaîne de causalité illustrée par deux hypothèses A et B. Dans l'hypothèse B le contexte matériel de l'enfance n'a pas d'effet direct sur la santé à l'âge adulte mais conduit l'individu via une trajectoire sociale à une situation qui aura des effets sur sa santé.....	40
Figure 32 : Morphologie et localisation des plaques de démyélinisation observée à l'IRM	41

Figure 33 : Dérégulation du système immunitaire à l'intérieur du SNC au début de la SEP et dans son état avancé (adapté de (Dendrou et al., 2015) par Calocer. F). 43

Figure 34 : Les formes cliniques de SEP selon la classification internationale de Lublin et al. 2014 adaptées par Calocer.F. 51

Figure 35 : Description du phénotype de SEP récurrente-rémittente et progressive selon la classification de Lublin 2013. (a) activité évaluée par les poussées cliniquement définies et/ou activité IRM (lésions rehaussées au gadolinium, nouvelles lésions et/ou lésions élargies en T2 FLAIR) (b) progression évaluée par une évolution clinique sur au moins une année. . 52

Figure 36 : Échelle de Kurtzke EDSS 55

Figure 37 : Proposition d'algorithme thérapeutique avec stratégie d'escalade en prenant en considération la balance bénéfique/risque (adaptée de Patrick Vermersch dans (Moreau Thibault ; Du Pasquier Renaud, 2018) 57

Figure 38: Prévalence mondiale de la sclérose en plaques 2008 www.atlasofms.org..... 65

Figure 39 : Incidence standardisée des nouveaux cas de sclérose en plaques en France entre 2001 et 2007, ajustée sur l'âge et le sexe (Fromont et al., 2012). Cas déclarés par la CNAMTS. 66

Figure 40 : Risque relatif lissé du taux de notification de sclérose en plaques pour chaque département comparé au niveau national moyen de la France. (Sexes confondus, modèle Bayésien, France, 2001–2007) (Fromont et al., 2012). 67

Figure 41: Taux de prévalence standardisé pour chaque département selon leur importance (France, 2004). (Fromont et al., 2010). Les départements en rouge correspondent aux zones où la prévalence est plus élevée que le niveau moyen sur toute la France. Les départements en verts correspondent aux zones où la prévalence est plus faible que le niveau moyen sur toute la France. 68

Figure 42 : Risque relatif lissé de prévalence de sclérose en plaques pour chaque département comparé au niveau national moyen de la France. (Sexes confondus, modèle Bayésien, France, 2004) (Fromont et al., 2010) 68

Figure 43 :Taux standardisés à la population mondiale (TSM) d'incidence tous cancers à l'échelle régionale en France métropolitaine et dans les DOM* en 2005 68

Figure 44 : Effets inflammatoires de la fumée de tabac inhalée et propriétés neurotoxiques des composés du tabac..... 78

Figure 45 : Influence des déterminants socio-économiques sur plusieurs indicateurs de santé et interactions avec les autres facteurs économiques..... 82

Figure 46 : Délais d'atteinte de 2 niveaux de handicap seuils étudiés dans l'évolution de la SEP. 90

Figure 47 : Délais thérapeutiques étudiés dans la prise en charge thérapeutique de la SEP. 91

Figure 48 : Carte de la population SEP couverte par l'OFSEP 92

Figure 49 : Carte de la population SEP incluse dans nos études..... 95

Figure 50 : Construction de l'EDI en 3 grandes étapes 97

Figure 51 : Attribution de l'EDI 99

Figure 52 : Les différents délais de prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique et/ou grave. 100

Figure 53 : Représentation des différents types de censures possible dans les études de survie à données censurées 101

Figure 54: Flow chart de la population d'intérêt issue de 3 bases EDMUS dans 3 centres OFSEP (Caen, Rouen Lille). 127

Figure 55 : Stratégie utilisée pour censurer les patients en prenant l'EDSS 4 comme événement d'intérêt. La même stratégie de censure a été utilisée avec l'EDSS 6 comme événement d'intérêt. 129

Figure 56 : Influence de la défavorisation socio-économique sur le risque de handicap modéré chez les patients SEP. 131

Figure 57 : Influence de la défavorisation socio-économique sur le risque de handicap élevé chez les patients SEP. 132

Figure 58 : Nombre d'études investiguant les différentes catégories de prise en charges en fonction des différents indicateurs d'inégalités en santé. Graphique adapté de l'étude de (Roddam et al., 2019) par Calocer.F. Une même étude pouvant inclure plusieurs catégories de prise en charge et plusieurs facteurs de disparités. 159

Figure 59 : Flowchart de la population d'étude d'intérêt. 163

Figure 60 : Flow chart de la population d'intérêt issue de la base du réseau de la Normandie occidentale (ex : Basse Normandie) (n = 733). 172

Figure 61 : Influence du statut socio-économique sur le délai entre le 1er traitement et le DMT de seconde ligne chez les patients avec une SEP-RR. L'estimateur de Kaplan-Meier permet d'évaluer le délai d'accès à un traitement de 2nde ligne selon le quintile l'EDI. Une comparaison a été faite entre le quintile 1 de l'EDI et les quintiles 2 à 5 regroupés. 175

Figure 62 : Différents délais et éléments clefs au cours de l'évolution temporelle clinique et thérapeutique de la SEP. 211

Figure 63 : Proportion de personnes déclarant bénéficier ou non d'une couverture complémentaire en France 220

Figure 64 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon l'âge 220

Figure 65 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon la CSP de la personne de référence du ménage 220

Figure 66 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon la CSP de la personne de référence du ménage 221

Figure 67 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon le revenu par unité de consommation (échelle OCDE) 221

Figure 68 : Motifs déclarés d'absence de couverture complémentaire. 221

▪ **La table des tableaux**

Tableau 1 : Chronologie des principales observations ayant contribué à l'historique de la SEP. 25

Tableau 2 : Chronologie des principales observations et interventions ayant contribué à l'historique des ISS. 30

Tableau 3 : Les différents biomarqueurs dans la SEP d'après « Aspects biologiques contributifs aux diagnostic de SEP » E. thouvenot (Brochet et al., 2017). 45

Tableau 4 : Évolution des critères de DIS. 46

Tableau 5 : Évolution des critères de DIT. 47

Tableau 6 : Critères diagnostiques de McDonald 2010. 48

Tableau 7 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP chez les patients avec poussées initiale (Thompson et al., 2018)..... 49

Tableau 8 : DCI, spécialités, indications, formes et posologies des DMT (1)..... 58

Tableau 9 : DCI, spécialités, indications, formes et posologies des DMT (2)..... 59

Tableau 10 : Les mécanismes d'action ; l'efficacité et la tolérance des DMT (1) 60

Tableau 11 : Les mécanismes d'action ; l'efficacité et la tolérance des DMT (2) 61

Tableau 12 : Les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance des traitements fonds (3) 62

Tableau 13 : Les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance des traitements fonds (3) 63

Tableau 14 : Variables pondérées prise en compte dans le calcul du score de l'EDI..... 98

Tableau 15 : Résumé des études qui associent un sur-risque de SEP et niveau socio-économique élevé 110

Tableau 16 : Résumé des études qui associent risque de SEP et faible niveau socio-économique (1)..... 114

Tableau 17 : Résumé des études qui associent risque de SEP et faible niveau socio-économique (2)..... 115

Tableau 18 : Caractéristiques des patients diagnostiqués avec une SEP de 1982 à 2016. 135

Tableau 19 : Caractéristiques des patients diagnostiqués avec une SEP de 1982 à 2016. 136

Tableau 20 : Association entre le niveau de déprivation socio-économique et le risque d'atteindre un EDSS 4 chez les patients SEP. 137

Tableau 21 : Association entre le niveau de déprivation socio-économique et le risque d'atteindre un EDSS 6 chez les patients SEP. Hazard ratios ajustés. 138

Tableau 22 : Classification utilisée pour regrouper les différents 1^{er} DMT..... 164

Tableau 23 : Caractéristiques des patients avec un début de SEP entre 1982 et 1996 suivis dans les centres experts de CAEN, ROUEN et LILLE..... 169

Tableau 24 : Association entre facteurs cliniques/socio-économiques et accès à un 1^{er} DMT estimée par modèle de régression logistique multivarié. 170

Tableau 25 : Caractéristiques des patients diagnostiqués avec une forme de SEP RR pendant la période [1982-2011] en Normandie occidentale (ex Basse Normandie)..... 176

Tableau 26 : Association entre le niveau socio-économique et l'accès à un traitement de seconde ligne chez les patients avec une SEP RR. 177

Tableau 27 : Association entre le niveau socio-économique et l'accès à un traitement de seconde ligne chez les patients avec une SEP-RR après 5 années d'exposition à un traitement de première ligne. 178

Tableau 28 : Association entre le niveau socio-économique et l'accès à un traitement de 2 nd e ligne chez les patients avec une SEP RR et une indication avérée de DMT de 2 nd e ligne après 5 années d'exposition à un traitement de première ligne.....	179
Tableau 29 : Comparaison du risque de handicap entre les américains Caucasiens et les Afro-américains (Modèles de régressions linéaires ajustés avec et sans déterminants sociaux-économique) (Marrie et al., 2006).....	217
Tableau 30 : Liste des principaux indicateurs utilisés en dehors de la France	222
Tableau 31 : Liste des principaux indices utilisé en France	223

PARTIE 1 : LES GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET LES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ

1.1 UNE PRÉSENTATION HISTORIQUE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET LES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ.

1.1.1 Les observations historiques et la naissance des concepts dans la SEP.

❖ Des premiers cas historiques probables à l'aire de Charcot.

Bien qu'il semblerait qu'il existait des cas de Sclérose En Plaques (SEP) dès l'Antiquité et que Galien parlait déjà de tremblement d'action paralytique et de tremblement de repos clonique ou convulsif, l'histoire de la SEP prend essor à la fin du XIX^{ème} siècle notamment avec les travaux de Jean-Martin Charcot et de ses contemporains (**cf Tableau 1 page 25**).

Tableau 1 : Chronologie des principales observations ayant contribué à l'historique de la SEP.



Figure 3: Portrait de St. Lidwina de Schiedam (1380-1433)

1380-1433 : St. Lidwina de Schiedam (1380-1433, probable première patiente. Ses symptômes (une paralysie des deux jambes et d'un bras, une paralysie faciale, une cécité bilatérale à degrés variables, des troubles de la sensibilité et enfin des difficultés à avaler ce qui correspond bien à une atteinte du système nerveux central), décrits à l'époque par **Godfried Sonderdank**, le médecin à la cour du duc Albrecht de Hollande de Marguerite de Habsbourg archiduchesse d'Autriche, pouvaient correspondre aux critères cliniques établis par Schumacher GA en 1862.

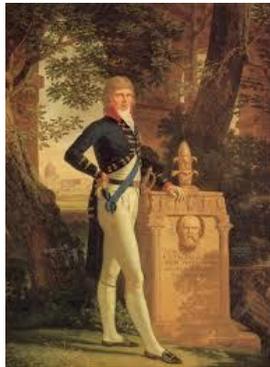


Figure 4 : Peinture de Sir Augustus Frederick d'Este (1794-1848)

1794-1848 : Sir Augustus Frederick d'Este, le petit fils de George III et le neveu de la Reine Victoria présentait est bonnedes déficits visuels avec cécité transitoire et diplopie, une sensation d'engourdissement dans les pieds, des troubles de l'équilibre, des troubles sensitifs, des troubles sphinctériens dont troubles urinaires, des difficultés à marcher et une paralysie qui furent apparentés à une SEP.

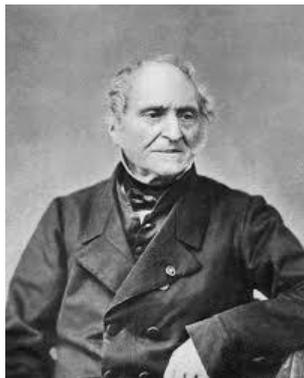


Figure 5 : Portrait de Jean Cruveilhier (1791-1874)

1835 : Jean Cruveilhier professeur d'Anatomopathologie à Paris, observe et décrit également les lésions neurologiques de la sclérose en plaques qu'il définit comme des « ilots gris rougeâtres » en référence à leur apparence de dégénérescence grise de la colonne de moelle épinière, du tronc cérébral et du cervelet. Il fut le premier à suivre l'histoire clinique sur plusieurs années d'une patiente qui présentait à l'examen anatomo-pathologique post mortem des lésions de la myéline.

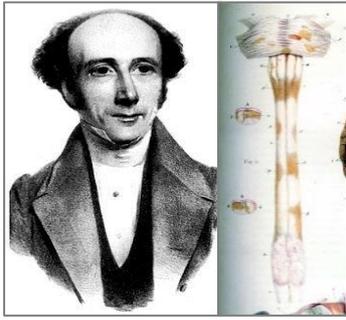


Figure 6 : (a) Portrait de Robert Carswell (1793-1857) (b) Atrophie de la moelle épinière : planche anatomique de R. Carswell (Carswells' *Illustrations of the elementary forms of disease*).

1837 : Robert Carswell, premier professeur d'Anatomopathologie à l'Université de Londres s'intéresse de près à l'anatomopathologie de la sclérose en plaques. Reconnu aussi bien pour ses capacités en tant que médecin praticien mais aussi pour son don de dessinateur, il est décrit comme un « anatomopathologiste artistique ». On lui doit de magnifiques planches anatomiques très descriptives et réalisées avec une grande précision. Il est le premier à avoir remarqué les lésions de démyélinisation au niveau de la substance blanche mais ne parvint pas à établir une corrélation clinico- pathologique avec les symptômes de la pathologie.



Figure 7 : Portrait de Friedrich Von Frerichs (1819-1885).

1849-1863 : Friedrich Von Frerichs et Georges Theodor Valentiner décrivent 2 cas cliniques évocateurs de SEP et présentent la corrélation anatomoclinique de ces deux cas.



Figure 8 : Portrait de Ludwig Türck (1810-1868).

1855 : Ludwig Türck montre 2 observations neuropathologiques corrélant les faisceaux médullaires à la dégénérescence de la substance blanche.



Figure 9 : Portrait de Karl Rotkanski (1804-1878).

1857 : Karl Rotkanski fonde la première théorie inflammatoire : inflammation des parois vasculaires au centre des plaques irritant par propagation le parenchyme cérébral

LES GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET LES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ UNE PRÉSENTATION HISTORIQUE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET LES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ.



Figure 10 : Portrait de Ernest Leyden (1832-1910).

1863 : Ernest Leyden met en avant la notion « d'hérédité », présence de démyélinisation et de prolifération astrocytaire. Et nomme la pathologie « multiple sklerosis »



Figure 11 : Portrait de Eduard Rindfleisch (1836-1908).

1863 : Eduard Rindfleisch identifie la pathologie comme atteinte du tissu conjonctif de la moelle



Figure 12 : Article et dessin de Fromman (1765-1837) de neuroglie colorée à la surface de la ME.

1864 : Karl Frommann souligne existence de lésions axonales parfois sévères au sein des plaques de démyélinisation.



Figure 13 : Portrait de Jean-Martin Charcot (1825-1893).



Figure 14 : Portrait d'Alfred Vulpian (1826-1887).

1866 : Jean Martin Charcot et Alfred Vulpian sont à l'origine de nombreuses avancées sur la SEP, sous le nom de sclérose en plaques disséminées, la sclérose multiloculaire ou encore la sclérose généralisée :

- La 1^{ère} définition de la sémiologie de la sclérose en plaques en présentant trois cas à la *Société Médicale des Hôpitaux* le 9 mai 1866.
- La 1^{ère} synthèse anatomoclinique de la sclérose en plaques.
- La 1^{ère} description dans la leçon n°6 d'autres symptômes qu'il classera en signes encéphaliques (diplopie, amblyopie, nystagmus, vertige, dysarthrie) et en signes spinaux (impuissance motrice, état parétique, contracture des membres, épilepsie spinale de Brown-Séquard, troubles de la sensibilité profonde).
- La 1^{ère} description des formes les plus sévères avec notamment les signes cognitifs et comportementaux (difficultés à se concentrer, ralentissement psychomoteurs, troubles de l'humeur avec passage d'un 'état euphorique' à un état de tristesse profonde sans motif apparent).
- Les 1^{ères} observations épidémiologiques : le sexe ratio en faveur des femmes, la mise en évidence de différentes formes évolutives et cliniques, et certains des facteurs déclenchant (grossesse, événements de vie, et condition sociale).

Charcot identifia en tout et pour tout 34 cas de sclérose en plaques.

❖ Après Charcot, les principaux événements dans l'histoire de la SEP :

1921 : Au cours de la première réunion de l'*Association for Research in Nervous and Mental Disease (ARNMD)*, les premières pistes de recherche sur les facteurs de risques toxiques ou infectieux sont débattues.

1930-1937 : Tracy Putmann relance l'hypothèse de facteurs circulatoires, notamment veineux qui conduiraient à une oblitération des vaisseaux.

1933-1934 : Thomas Rivers et Francis Schwentker sont à l'origine du modèle de maladie auto-immune.

A partir 1950 : Développement des modèles d'encéphalites allergiques expérimentales (EAE) avec mise en avant de l'implication de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale.

1960 : Début des premiers essais thérapeutiques avec les antihistaminiques les corticoïdes et l'ACTH.

1975 : Kurtzke présente la distribution mondiale de la SEP en 3 zones de prévalences.

1982 : Bray suspecte fortement l'Epstein-Barr Virus du fait de sa parenté antigénique avec la myéline

1994-1995 : Poser et Ebers explique cette distribution par les flux migratoires des Scandinaves et donc appuie la théorie de la susceptibilité génétique.

1978 à 1995 : Développement des techniques d'imagerie premiers scanners (1978), premières IRM et première utilisation du gadolinium sont une avancée majeure dans le diagnostic et le suivi des patients SEP.

1965-2001 : Premiers critères de McAlpine, Compston, Lumsden et Schumacher de 1965 revus par les critères de Poser 1983 puis ceux de McDonald (2001).

D'un point de vue de « l'épidémiologie sociale » Charcot sera le premier à suspecter un lien entre classe sociale élevée et développement de la SEP suite à l'observation qu'un nombre important de ses patients sont des femmes institutrices. Cette théorie sera reprise dans la seconde moitié du XXème siècle par Beebe (Beebe et al., 1967), Miller (Miller et al., 1960) et Russel (Russell, 1971) (**cf. Tableau 20 page 137**). Elle se verra opposer des résultats inverses, c'est-à-dire une association entre défavorisation sociale et risque majoré de développer une SEP au cours du temps à partir des années 2000 (Ghadirian et al., 2001; Nielsen et al., 2013; Riise et al., 2011) (**cf. Tableau 21 page 138**).

1.1.1 Les principales observations et interventions ayant contribué à l'historique des Inégalités sociales de santé.

L'existence des inégalités sociales de santé (ISS) est une réalité connue en France depuis le début du 19ème siècle où les premières études structurées sur cette thématique sont parues (**cf. Tableau 2 page 30**).

On observe depuis le début des années 2000 un intérêt croissant pour les ISS, en passant d'un débat de spécialistes à une priorité de politique publique, comme en atteste la place centrale de cette question dans la Stratégie nationale de santé [Ministère des Affaires sociales et de la santé, 2013]. Elle constitue également un des axes majeurs du troisième Plan cancer [Ministère des Affaires sociales et de la santé, 2014] et est présente dans les plans stratégiques régionaux de santé de plusieurs agences régionales de santé (ARS). L'importance, pour la France, de l'enjeu que constitue la réduction des ISS a également été rappelée par une ancienne ministre de la Santé dans un éditorial publié dans le magazine *The Lancet* (Touraine, 2014; Touraine et al., 2014).

Tableau 2 : Chronologie des principales observations et interventions ayant contribué à l'historique des ISS.



Figure 15 : Portrait de Louis Villermé (1782-1863)

1830 : Louis-René Villermé publie un mémoire sur la mortalité dans les différents quartiers de Paris. Les observatoires de santé de Londres et de Bruxelles réalisent encore aujourd'hui ce genre d'analyse, en mettant en évidence le même type d'inégalités de santé

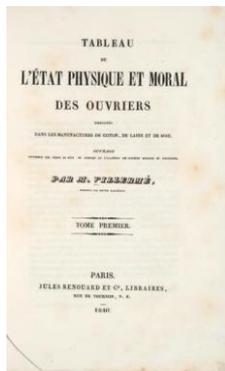


Figure 16 : Couverture de l'état physique et moral des ouvriers par Louis Villermé

1840 : Louis-René Villermé édite son rapport intitulé « l'état physique et moral des ouvriers » qui conduira à l'adoption d'une loi interdisant le travail des enfants avant l'âge de 8 ans.



Figure 17 : Portrait d'Edwin Chadwick (1800-1890)

1842 : Edwin Chadwick en Angleterre estimait déjà que les travailleurs pourraient gagner 13 ans d'espérance de vie en améliorant drastiquement la propreté publique et l'approvisionnement en eau potable.



Figure 18 : Portrait de Rodolph Virshow (1821-1902).

1848 : Rudolf Virchow enquête sur une épidémie de typhus en Haute Silésie En Allemagne. Les solutions à apporter passent selon lui par la démocratie, l'éducation, la liberté et la prospérité et fustige l'approche caritative du ministre de la santé de l'époque.



Figure 19 : Portrait de Friedrich Engels (1820-1885).

1845 : Friedrich Engels dans son ouvrage de jeunesse sur la situation de la classe laborieuse en Angleterre analyse la situation ouvrière en établissant que celle-ci est étroitement liée au développement du capitalisme industriel. C'est une forme de théorie de l'*empowerment*.



Figure 20 : Portrait d'Otto von Bismarck (1815-1898).

(1883-1889) : Le chancelier allemand **Otto von Bismarck** est une figure emblématique de la protection sociale pour avoir mis en œuvre en Allemagne un système de protection sociale contre les risques de maladies (1883), les accidents du travail (1884), la vieillesse et l'invalidité (1889).



Figure 21 : Photographie de William Beveridge (1879-1963)

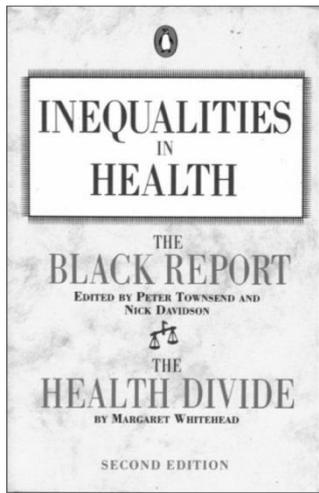
1942 : William Beveridge un économiste mandaté par le gouvernement britannique rédige un rapport sur le système d'assurance maladie. Il le fonde sur plusieurs principes qui deviendront autant de caractéristiques du système dit « beveridgien » (les trois premiers étant connus sous le nom des « trois U ») :

- **universalité** de la protection sociale par la couverture de toute la population (ouverture de droits individuels) et de tous les risques
- **uniformité** des prestations, fondée sur les besoins des individus et non sur leurs pertes de revenus en cas de survenue d'un risque
- **unité** de gestion étatique de l'ensemble de la protection sociale
- financement basé sur l'impôt.



Figure 22 : Affiche de la Sécurité Sociale de 1945

1945 : Les ordonnances du 4 et 19 octobre 1945 sont considérées comme les actes fondateurs de la Sécurité sociale en France.



1980 : Parution du **Black Report** en Angleterre fut l'un des premiers à révéler que la position d'un individu dans la structure sociale est étroitement associée à son état de santé



1986 : **Charte d'Ottawa** inclut un nouveau référentiel sur les modèles explicatifs des déterminants de santé construit en amont par les acteurs de santé publique.

« La promotion de la santé est le processus qui consiste à permettre aux individus de mieux **maîtriser les déterminants de la santé** et d'améliorer ainsi leur santé »

Figure 23 : Charte D'Ottawa



(2005-2008) : Face aux inquiétudes grandissantes concernant la persistance et l'aggravation des ISS dans le monde, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a établi en 2005 la **Commission des déterminants sociaux de la santé (CDSS)**. Présidée par l'épidémiologiste britannique **Sir Michael Marmot**, elle regroupait des responsables politiques et des universitaires.

Figure 24 : Logo de l'OMS

Le rapport final de la CDSS, rendu public en août 2008, formule trois recommandations fondamentales Afin de répondre aux inquiétudes grandissantes dans le but de réduire les ISS :

- Améliorer les conditions de vie quotidiennes.
- Lutter contre les inégalités dans la répartition du pouvoir, de l'argent et des ressources
- Mesurer et analyser le problème et évaluer l'efficacité de l'action menée

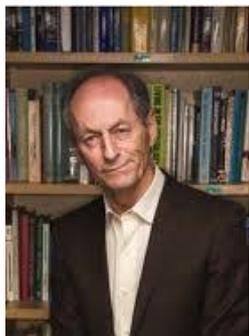


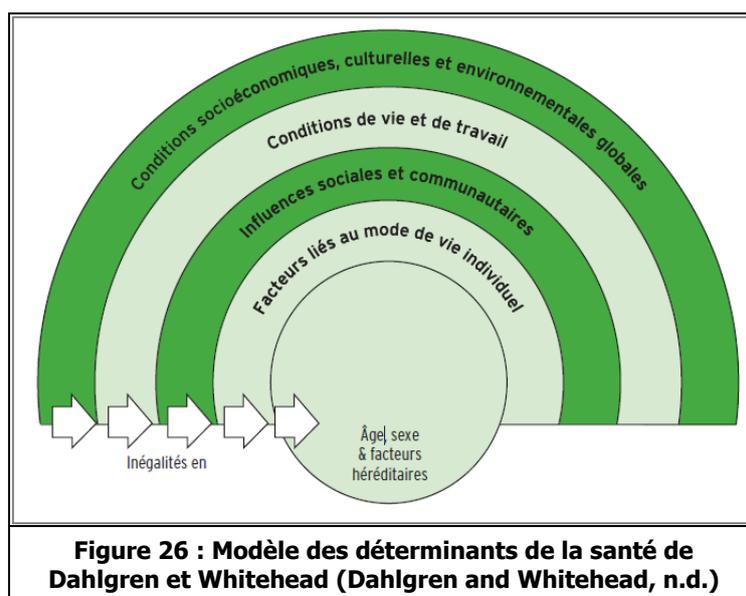
Figure 25 : Sir Mickael Marmot

1.2 LES MODÈLES EXPLICATIFS DE LA FORMATION DES INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ

Les déterminants sociaux de santé sont multiples et complexes, c'est pourquoi plusieurs auteurs ont cherché à les modéliser de façon la plus synthétique possible ces déterminants incluant leur hiérarchisation, leurs interactions et leur contribution à la genèse des inégalités de santé structurée par notre société et nos systèmes de santé. Les cinq modèles les plus utilisés sont présentés ci-dessous d'après l'ouvrage « Réduire les inégalités de Santé » (Potvin et al., 2012).

1.2.1 L'approche écosociale du modèle de Dahlgren et Whitehead

Le plus connu des modèles en épidémiologie sociale est celui Dahlgren et Whitehead (Dahlgren et Whitehead, n.d.) (cf. **Figure 26 page 33**) qui présente et articule les 4 niveaux d'expression des déterminants sociaux : individuel environnemental et sociétal en couches superposées :



- **Au centre :** les individus avec leurs caractéristiques (âge, genre, et facteurs constitutifs) ayant un effet important sur la santé mais demeurant généralement interchangeable
- **En 1^{ère} strate :** les comportements individuels avec notamment les facteurs de risques évitables inhérents au mode de vie (tabac, alcool, habitudes alimentaires, etc.) qui touchent plus souvent les personnes défavorisées.
- **En 2nde strate :** la société, la communauté et les réseaux sociaux dans lesquels les individus évoluent. Les zones où sévit un dénuement important sont reconnues pour leur manque d'accès à des services et équipements sociaux et sanitaires et la

désorganisation des réseaux.

- **En 3^{ème} strate :** les facteurs liés aux conditions de vie et de travail, l'accès aux ressources, aux infrastructures et services essentiels. Les personnes socialement défavorisées du fait d'un accès limité aux services ont souvent des conditions de logement et/ou de travail précaires et par conséquent sont plus exposées à des facteurs de risques (stress, accident du travail, expositions à des substances toxiques, etc.)
- **En dernière couche :** les conditions socio-économiques, culturelles et environnementales inhérentes à l'ensemble de la société. La situation géopolitique et économique, le marché du travail notamment ont indéniablement un impact sur toutes les autres strates. Certains aspects culturels et/ou d'ordres religieux peuvent également impacter fortement les comportements de santé et les inégalités notamment le rapport aux communautés minoritaires et la place des femmes dans la société.

Les limites de ce modèle résident d'une part dans le manque de hiérarchisation, de quantification des influences des déterminants présentés et d'autre part dans l'absence de mise en évidence du dynamisme existant entres eux.

1.2.2 La stratification sociale et genèse de la maladie dans le modèle de Diderichsen et Hallqvist.

La relation entre stratification sociale et genèse des maladies est mise en avant dans le modèle de Diderichsen et Hallqvist (Evans Timothy, 2001) (cf. Figure 27 page 34). La position sociale des individus influence leur santé et leurs aptitudes à adopter des modes de vie plus sains pour eux.

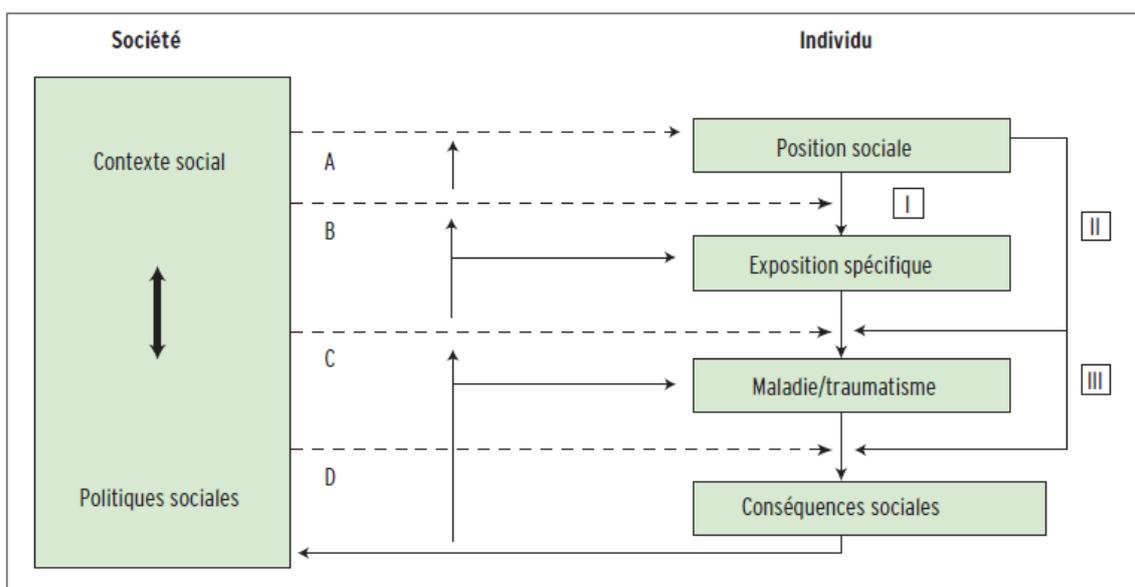


Figure 27 : Modèle de Diderichsen et Hallqvist adaptée par l'OMS ("Challenging Inequities in Health: From Ethics to Action," n.d.)

- **Flèche A :** renvoie aux facteurs qui produisent des positions sociales différenciées. Ce sont des facteurs structurels inscrits au plus profond de l'organisation sociale comme la répartition du pouvoir, des richesses ou des risques (par exemple : le système éducatif, les politiques de l'emploi, les normes relatives au genre ou aux minorités ethniques, les institutions politiques).
- **Flèche (I) :** la stratification sociale génère une exposition différentielle aux risques ou à des conditions défavorables pour la santé.
- **Flèche (II) :** ces risques et conditions délétères produisent alors une vulnérabilité différentielle.
- **Flèche (III) :** cet état de vulnérabilité aboutit à des états de santé différentiels.
- **Le bloc des conséquences sociales :** illustre les effets consécutifs de l'état de santé sur les conditions de vie, d'emploi, etc., d'un individu ou de sa famille

1.2.3 L'effet de sélection et relation de causalité dans le modèle de Mackenbach

Le modèle de Mackenbach (Mackenbach et Stronks, 2004) met en avant les mécanismes qui sont à l'origine des inégalités par effet de sélection ou par relation de cause à effet (cf. Figure 28 page 35).

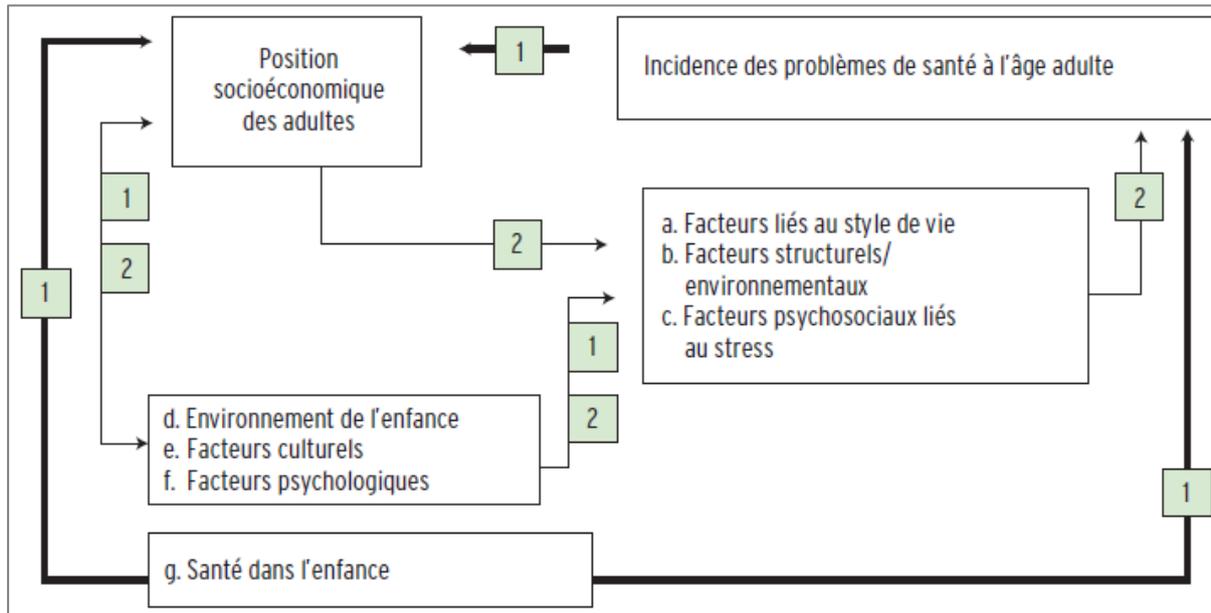


Figure 28 : Modèle des déterminants sociaux de Mackenbach et Stronks (Mackenbach et Stronks, 2004)

- **Flèches N° 1** : montrent comment des problèmes de santé apparus dans l'enfance se répercutent sur la situation socio-économique et les états de santé à l'âge adulte.
- **Flèches N° 2** : montrent les relations de causalité entre la position socio-économique et les problèmes de santé et impliquent trois groupes de déterminants intermédiaires liés au mode de vie, de nature structurelle ou environnementale, et enfin les facteurs psychosociaux liés au stress.

L'intérêt de ce modèle est de prendre aussi en compte la façon dont les problèmes de santé survenus à l'âge adulte affectent la situation sociale et économique.

1.2.4 Les influences multiples tout au long de la vie dans les modèles du *life course*

La vie des individus de la vie intra-utérine jusqu'à la sénescence est marquée par l'enchaînement d'un certain nombre de phénomènes biologiques divers (nutrition maternelle, infections, vaccinations, comportement, facteurs de stress) qui s'articulent avec différents processus sociaux (statut socio-économiques, accès aux services de santé, à l'éducation, l'environnement matériel et le réseau social) des parents et de l'individu. Prendre en compte l'enchaînement de ses différents facteurs représente le défi de l'épidémiologie dite « vie entière » ou en anglais *life course epidemiology* (cf. **Figure 29 page 37**).

Plusieurs modèles du *life course* ont été proposés. Ils mentionnent les ISS comme étant l'aboutissement d'expositions différentielles multiples à des risques environnementaux, psychologiques et comportementaux. L'idée sous-jacente est que des événements aux périodes critiques de la vie ou un effet cumulatif d'événements précoces sont associés à des conditions de vie défavorables. Ces événements ne se cantonnent pas à une simple agglomération de facteurs de risques mais à une succession de ces facteurs tout au long de la vie (vie intra-utérine, enfance, adolescence, vie adulte, sénescence). Finalement, ils dessinent des trajectoires dynamiques. Ces dernières formant une suite d'interactions d'événements et de conditions défavorables (Kuh et Shlomo, 2004; Power et al., 1996).

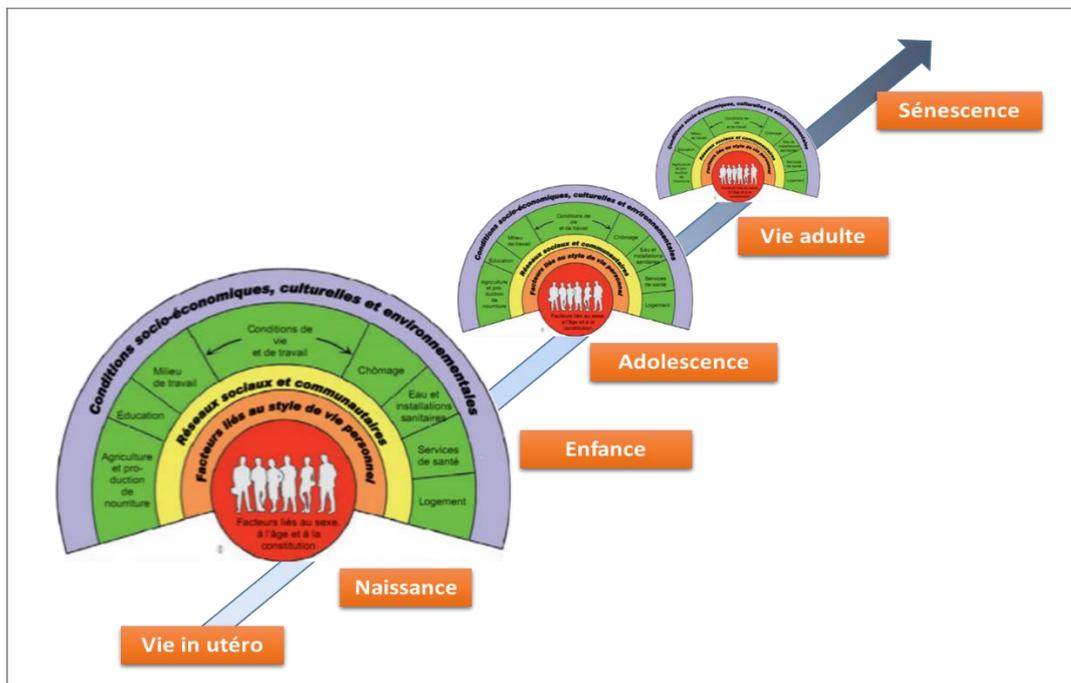


Figure 29 : Modèle du *life course* illustré à partir du modèle de Dahlgren et Whitehead.

❖ Le modèle des périodes critiques

Le premier des modèles du *life course* est le modèle des périodes critiques. Une période critique est une fenêtre de temps durant laquelle une exposition peut engendrer *a posteriori* des effets délétères ou bénéfiques sur le développement biologique et/ou social. Ce modèle s'appuie sur la théorie de Barker (Barker et al., 1991) qui suppose que le poids à la naissance proxy de la foetogénèse pourraient déterminer les fonctions respiratoires, rénales, pancréatiques, vasculaires, cérébrales de l'individu à l'âge adulte. L'environnement socio-économique dans lequel grandit l'individu est susceptible de jouer un rôle critique sur son état de santé. Les enfants dont la situation socio-professionnel du père était défavorable avaient un risque relatif significatif de développer des pathologies cardiovasculaires léthales à l'âge adulte (Smith et al., 1998). De nombreuses études montrent que des stress psychosociaux vécus dans l'enfance sont susceptibles de perturber la maturation cérébrale (Leijser et al., 2018) . La transition de l'école primaire au collège et les évaluations scolaires, l'entrée sur le marché du travail, le départ du foyer familial, la parentalité, la cessation d'activité professionnelle temporaire (chômage) ou définitive (retraite) sont considérées comme périodes de vies dites critiques d'un point de vue biologique et social pendant lesquelles des facteurs de risques peuvent potentiellement menacer l'état de santé.

❖ Le modèle de l'accumulation des risques

Le second modèle du *life course* et celui de l'accumulation des risques. Contrairement au précédent qui met l'accent sur le contexte dans lequel l'individu évolue, il met en avant que des défavorisations opèrent dans les mêmes populations partageant un habitat, une zone de résidence ou encore des habitudes de vie néfastes pour la santé. Les désavantages précédemment cités tendent à s'accumuler au cours du temps et tout au long de la vie d'une personne. Il découle de cette théorie sur le *life course* qu'un cumul d'un grand nombre de facteurs de risques de poids mineurs peuvent avoir une répercussion majeure sur l'état de santé à l'intérieur d'une population donnée. L'étude réalisée à partir de la cohorte de Whitehall II conclue à des sur-risques de maladies coronariennes, de capacités physiques et mentales amoindries, à partir de 6 facteurs de risque cumulés depuis l'enfance chez des adultes âgés de 35 à 55 ans. Le sur-risque progresse de façon linéaire avec l'augmentation du nombre de facteurs de risques (Singh-Manoux, 2004). De même il est observé que l'exposition cumulative aux facteurs suivants : infections respiratoires répétées, vie au sein d'un habitat délabré et surpeuplé, pollutions atmosphériques durant l'enfance associé à un tabagisme actif à l'adolescence et/ou début de l'âge adulte conduit à un risque accru de développer des bronchopathies et une altération de la fonction respiratoire à l'âge adulte (Mann et al., 1992).

❖ Le modèle des trajectoires de *Pathways*

La Commission des déterminants sociaux de santé (CDSS) de l'OMS a orienté ses travaux sur la théorie des « causes des causes » des inégalités existantes au sein et entre les pays. Les travaux émanant de la CDSS sont conformes à l'idée que les inégalités de santé résultent d'interactions complexes entre multiples facteurs existants au niveau mondial, national, et local. Le contexte mondial tient un rôle primordial dans les rapports de la CDSS et est considéré comme l'essence des relations internationales, façonnant elles-mêmes les normes et politiques nationales qui en retour influencent l'organisation des sociétés aux échelles nationales voir locales. La position et la hiérarchie sociale des individus proviennent de cette organisation.

Neuf réseaux de connaissances composés d'experts politiques, universitaires et praticiens ont été développés par la CDSS avec l'objectif de recueillir des données sur les politiques et les interventions qui seraient en mesure de réduire les inégalités de santé. Les réseaux concernaient le développement du jeune enfant, les conditions de travail, la mondialisation, la condition féminine et l'égalité des sexes, les milieux urbains, l'exclusion sociale et le système de santé. (cf. Figure 30 page 39).

Contrairement aux modèles précédemment exposés, le modèle Pathway issu de la CDSS intègre les déterminants sociaux dans un cadre conceptuel et souligne les causes fondamentales sociales et structurelles des ISS, autrement dit les causes des causes. Ce modèle est une illustration de l'action des « causes des causes » sur d'autres facteurs intermédiaires successifs. Cette action s'avère en définitive déterminante des états de santé différentiels des populations.

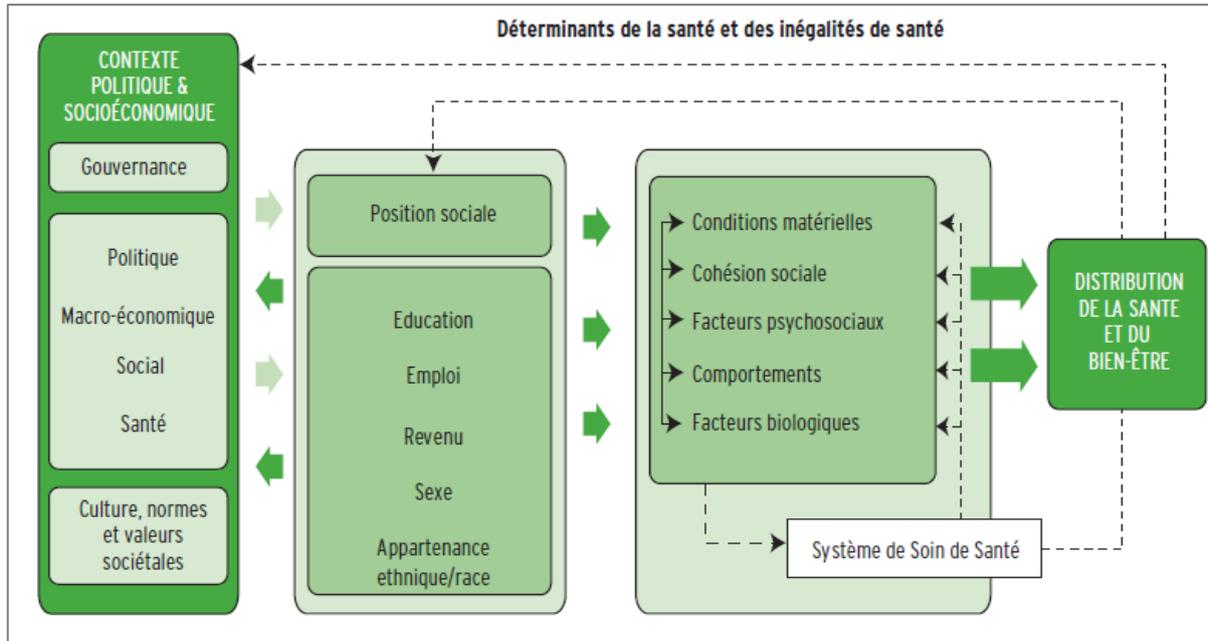


Figure 30 : Modèle des trajectoires *pathways* de la Commission des déterminants sociaux de la santé (CDSS) de l'OMS modifié d'après Solar et Irwin (Organisation mondiale de la santé, 2009)

Ce modèle peut selon Blane intégrer les deux hypothèses abordées précédemment celle de périodes critiques et d'accumulation des risques (cf : « **Le modèle des périodes critiques** » page 37 et « **Le modèle de l'accumulation des risques** » page 38).

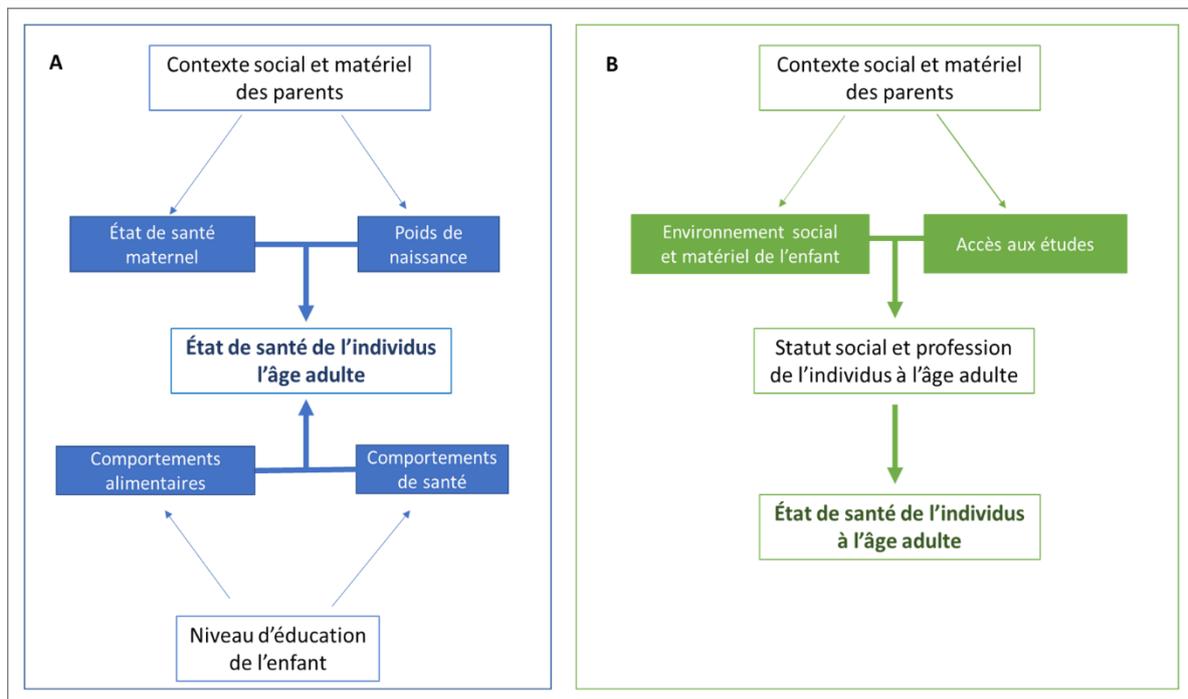


Figure 31 : Chaîne de causalité illustrée par deux hypothèses A et B. Dans l'hypothèse B le contexte matériel de l'enfance n'a pas d'effet direct sur la santé à l'âge adulte mais conduit l'individu via une trajectoire sociale à une situation qui aura des effets sur sa santé.

De nombreux enchaînements et de véritables cercles sans fins peuvent se produire dans ses chaînes de causalité de « vie entière » (cf. **Figure 31 page 40**). Selon les pathologies si l'influence du contexte social et matériel sur l'état de santé est clairement établie, l'état de santé peut réciproquement avoir un impact sur les contextes sociaux et matériels des personnes. À titre d'exemple : des conditions de travaux pénibles peuvent conduire à des troubles musculosquelettiques invalidant et inversement une invalidité peut réciproquement conduire à des difficultés d'accès à l'emploi. Cependant un même état de santé ne donne généralement pas accès aux mêmes ressources selon la catégorie sociale. Ce constat a été mis en avant par Bartley et Plewis (Bartley et Plewis, 1997) qui montraient, à partir d'une large cohorte d'hommes anglais suivis entre 1973 et 1993 au Royaume-Uni, qu'à maladie égale, la dégradation du marché de l'emploi qui sévissait à cette époque ne concernait pas l'ensemble des catégories sociales. En effet, le taux de chômage des cadres atteints d'une pathologie chronique limitant leur mobilité était nettement moins élevé que celui des ouvriers qualifiés.

Afin de mieux comprendre l'influence des déterminants socio-économiques sur l'évolution et la prise en charge thérapeutique la SEP, les trois chapitres suivants proposent une brève rétrospective de la physiopathologie, de la clinique et du diagnostic, et de la prise en charge thérapeutique et de l'épidémiologie de cette maladie.

1.3 LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Le nom de la pathologie sclérose en plaques vient des lésions focales de démyélinisation qui apparaissent au niveau du Système Nerveux Central (SNC). Elles sont souvent associées à une réaction gliale intense caractérisée par une activation et prolifération des astrocytes (astroglie réactionnelle) autour de la lésion. Ces plaques se répartissent sur l'ensemble des zones myélinisées du SNC ce qui explique la diversité des signes cliniques (**cf. Figure 32 page 41**) Ces plaques vont soit régresser (phénomène de remyélinisation) ou au contraire évoluer vers une sclérose.

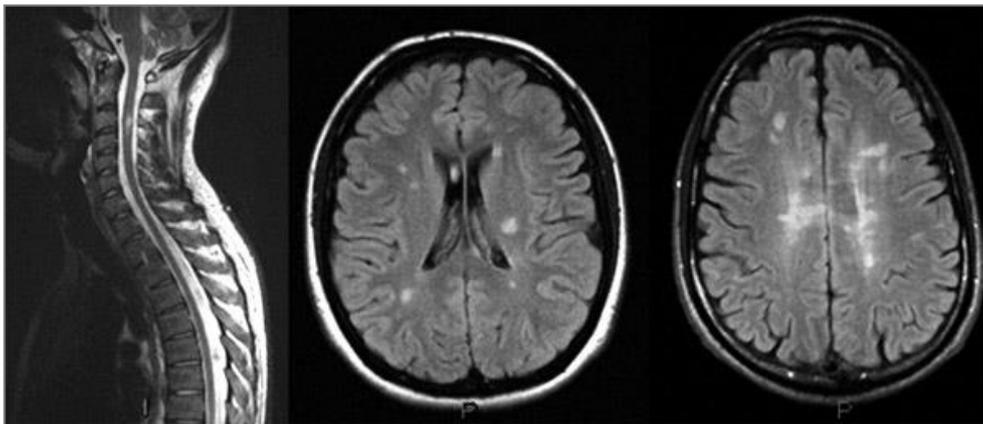


Figure 32 : Morphologie et localisation des plaques de démyélinisation observée à l'IRM

Les mécanismes précis immunologiques et physiopathologiques qui conduisent aux lésions de la SEP ne sont pas encore complètement identifiés bien que sur ces trente dernières années, des progrès considérables aient été faits dans la compréhension de ces différents processus. La nature multifactorielle de la SEP impliquant une cascade d'interactions entre gènes et environnement se caractérise également par des processus physiopathologiques multicellulaires hautement complexes qui évoluent tout au long de la maladie (**cf. Error! Reference source not found. page 43**).

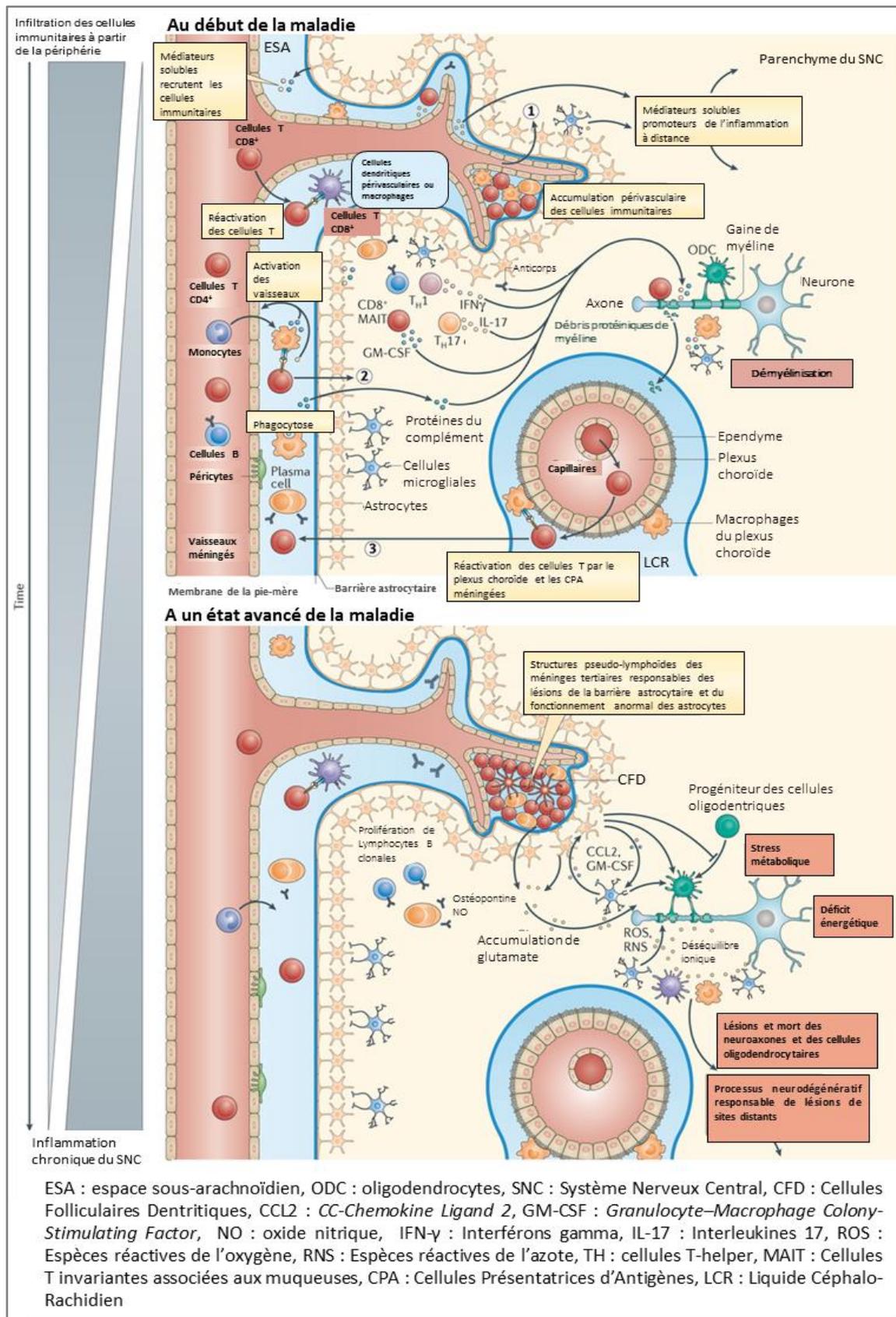
L'infiltration des cellules immunitaires dans le SNC est une caractéristique dominante du stade précoce de la maladie. Ces cellules immunitaires (lymphocytes T et B, monocytes) transitent soit des vaisseaux sanguins méningés ou de l'espace subarachnoïdien par la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) ou du plexus choroïde par le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR).

Les cellules immunitaires périphériques innées et adaptatives peuvent alors s'accumuler dans les espaces périvasculaires et entrer dans le parenchyme du SNC. Cette infiltration diminue fortement au cours de la maladie, du fait d'un épuisement des cellules immunitaires adaptatives face à l'exposition chronique aux antigènes (Dendrou et al., 2015)

Les cellules immunitaires une fois arrivées dans le parenchyme vont activer les cellules microgliales et les astrocytes du SNC. Les processus de démyélinisation et d'attaque des oligodendrocytes et des axones font appel à des mécanismes dépendant d'un contact cellulaire direct et une action des médiateurs inflammatoires et neurotoxiques. Le processus inflammatoire fait intervenir des lymphocytes pro-inflammatoires Th1 et Th17 qui ciblent spécifiquement les antigènes de la myéline. Les lymphocytes activés au niveau des lésions inflammatoires reconnaissent la *Myeline Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG) et la *Myeline Basic Protein* (MBP), antigènes exclusivement localisés sur la surface de la gaine de myéline et la membrane plasmique des oligodendrocytes. Un processus inflammatoire est ainsi déclenché, avec altération de BHE et recrutement d'autres cellules, induisant une amplification du recrutement inflammatoire et conduisant à la genèse des lésions. Il en résulte l'altération de la conduction nerveuse amenant les signes cliniques, mais aussi un processus de réparation qui correspond à la récupération chronique.

Au cours de la maladie, l'inflammation chronique s'installe et la neurodégénération continue. L'inflammation chronique est sans doute due à l'action des cellules innées et résidentes du SNC. Ces cellules stimulées par la microglie et les astrocytes synthétisent la chimiokine CCL2 et un facteur de stimulation des macrophages le GM-CSF, conduisant ainsi au recrutement et à l'activation encore plus importante de la microglie et autres cellules myéloïdes.

Par inhibition de la maturation des cellules progénitrices en oligodendrocytes, les astrocytes peuvent empêcher le processus de remyélinisation opérant au niveau des lésions axonales (Dendrou et al., 2015).



ESA : espace sous-arachnoïdien, ODC : oligodendrocytes, SNC : Système Nerveux Central, CFD : Cellules Folliculaires Dendritiques, CCL2 : CC-Chemokine Ligand 2, GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, NO : oxide nitrique, IFN- γ : Interférons gamma, IL-17 : Interleukines 17, ROS : Espèces réactives de l'oxygène, RNS : Espèces réactives de l'azote, TH : cellules T-helper, MAIT : Cellules T invariantes associées aux muqueuses, CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes, LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

Figure 33 : Dérégulation du système immunitaire à l'intérieur du SNC au début de la SEP et dans son état avancé (adapté de (Dendrou et al., 2015) par Calocer. F).

1.4 LE DIAGNOSTIC ET LES FORMES CLINIQUES DE LA SEP

1.4.1 Les critères de diagnostic

Le diagnostic de la SEP est établi en vue des éléments cliniques, de certains biomarqueurs biologiques et surtout grâce aux données d'imagerie IRM.

❖ **L'IRM : imagerie de référence dans le diagnostic de la SEP.**

L'IRM permet d'obtenir la topographie des lésions avec des notions de dissémination spatiale (DIS) et de dissémination temporelle (DIT) quand la clinique seule n'est pas suffisante à établir le diagnostic. À la suite de l'administration par voie intraveineuse de gadolinium (Gd), on peut mettre en évidence :

Un signal hyper-intense dû à la prise de contraste est notable sur les séquences T1 (signal hyper-intense correspondant au rehaussement). En effet la rupture de la BHE liée à une inflammation périvasculaire aiguë, signe d'une nouvelle lésion focale active, entraîne une prise de contraste au Gd.

Sur les séquences T2 les lésions actives sont observables grâce au signal hyper-intense qu'elles émettent.

❖ **Les marqueurs biologiques**

Dans le liquide cébrospinal (LCS), des biomarqueurs biologiques du recrutement et de l'activation des cellules immunitaires et de la souffrance neuronale sont retrouvés et contribuent au diagnostic de la SEP.

La mise en évidence des modifications qualitatives et quantitatives de la production intrathécale d'immunoglobulines est utilisée depuis les années 1970 et faisait parties des anciens critères diagnostics de Poser et McDonald (2001 et 2005). Ces 10 dernières années, d'autres biomarqueurs ont été identifiés comme étant associés au diagnostic de SEP sans une meilleure spécificité (**cf.** Error! Reference source not found. **page 45**).

Tableau 3 : Les différents biomarqueurs dans la SEP d'après « Aspects biologiques contributifs aux diagnostic de SEP » E. thouvenot (Brochet et al., 2017).

Données classiques du LCS et du sérum dans la SEP	Principaux biomarqueurs d'intérêt dans le diagnostic et le pronostic dans la SEP
Augmentation possible, mais modérée de lymphocytes (<50/mm ³)	Bandes oligoclonales d'IgM (BOC-IgM)
Protéïnorachie normale ou peu augmentée (<1g/L)	Réaction MRZ (Measles Rubella Zooster) : augmentation du taux d'IgG dirigée contre des virus neurotropes (rougeole, rubéole, varicelle-zona).
Glycorachie normale (LCR/sérum < 0,4)	Augmentation de la sécrétion des chaînes légères libres kappa et lambda d'Ig. (CLLk)
Lactates normaux (< 2,4 nmol/l)	Présence de chitinase 3-like protein-1
Augmentation de l'index IgG $\frac{[IgG_{LCR}/IgG_{sérum}]}{[Alb_{LCR}/Alb_{sérum}]} > 0,7$	Augmentation des Neurofilaments <i>Neurofilament-light chain</i> (NfL)
Présence de bandes oligoclonales	Présence de C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13)
Absence d'anticorps ant-AQP4	Forte augmentation du CD27 soluble

❖ L'évolution des critères diagnostics

Les critères de SEP ont sans cesse évolué depuis Poser en 1982 (Poser et al., 1983). Ils reposent sur le concept de la dissémination spatiale et temporelle des lésions.

La **dissémination spatiale (DIS)** des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du système nerveux central. Elle peut être mise en évidence par l'examen clinique et/ou par imagerie, en particulier l'IRM, également selon des critères bien définis (**cf. Tableau 4 page 46**).

Tableau 4 : Évolution des critères de DIS.

<p>Critères de Poser 1982 (Poser et al., 1983)</p>	<p>2 critères au moins parmi les 3 suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Implication du névraxe : démontrée cliniquement ou à l'aide des potentiels évoqués (PE) (PE somesthésiques, auditifs ou moteurs pathologiques) ➤ Implication du nerf optique : démontrée cliniquement ou à l'aide des potentiels évoqués (PE optiques pathologiques) <p>↳ Critères IRM de Paty</p> <p>Au moins 4 lésions > 3 mm ou au moins 3 lésions > 3 mm, dont l'une affecte les ventricules latéraux)</p>
<p>Critères de McDonald 2001 (McDonald et al., 2001)</p> <p>Critères de McDonald révisés 2005 (Polman et al., 2005)</p>	<p>3 sur 4 des éléments suivants :</p> <p>1 lésion prenant le Gd, ou 9 lésions T2 hyperintenses si pas de lésion prenant le Gd</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Au moins 1 lésion infratentorielle ➤ Au moins 1 lésion juxtacorticale ➤ Au moins 3 lésions périventriculaires <p>Note : 1 lésion médullaire peut remplacer 1 lésion cérébrale</p> <p>↳ Critères IRM de Barkhof</p>
<p>Critères de McDonald révisés 2010 (Polman et al., 2011)</p>	<p>Au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 régions sur 4 du SNC :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Périventriculaire ➤ Juxtacorticale ➤ Infratentorielle ➤ Moelle épinière <p>Note : la prise de Gd n'est pas requise et les lésions symptomatiques du tronc et de la moelle ne sont pas comptées.</p> <p>↳ Critères IRM de Swanton (2006,2007)</p>
<p>Critères de McDonald révisés 2017 (Polman et al., 2011)</p>	<p>Au moins 1 lésion T2-hyperintense caractéristique de SEP dans au moins 2 des 4 régions du SNC :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Périventriculaire ➤ Corticale ou juxtacorticale ➤ Infratentorielle ➤ Moelle épinière <p>↳ Critères IRM de MAGNIMS (2016)(Filippi et al., 2016)</p>

La **dissémination temporelle (DIT)** des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (par exemple, une névrite optique à un temps T puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle est recherchée à l'interrogatoire et à l'IRM en fonction de critères radiologiques bien définis (**cf. Tableau 5 page 47**).

Tableau 5 : Évolution des critères de DIT.

Critères de Poser 1982 (Poser et al., 1983)	En général déterminés directement à partir du deuxième évènement clinique.
Critères de McDonald 2001 (McDonald et al., 2001) Critères de McDonald révisés 2005 (Polman et al., 2005)	Apparition d'un nouvel hypersignal T2 sur une IRM pratiquée au moins 1 mois après la 1 ^{ère} ou d'un nouvel hypersignal prenant le Gd sur une IRM pratiquée au moins 3 mois après la première.
Critères de McDonald révisés 2010 (Polman et al., 2011)	<u>Un des critères suivants:</u> ➤ Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le Gd sur une IRM de suivi par rapport à une IRM de départ, quel que soit le moment de cette IRM initiale. ➤ Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le Gd et ne le prenant pas.
Critères de McDonald révisés 2017 (Thompson et al., 2018)	<u>Un des critères suivants :</u> ➤ Présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussée par le Gd à n'importe quel moment Présence d'une nouvelle lésion T2 hyper-intense ou d'une lésion réhaussée par le Gd lors du suivi IRM avec comme référence un cliché de base indifféremment du moment de l'IRM initiale.

Lors de la réalisation de notre étude, les critères diagnostiques alors utilisés étaient les critères de McDonald de 2010 (**cf. Tableau 6 Page 48**). Leur récente révision a donné les critères de McDonald 2017 (**cf. Tableau 7 page 49**) utilisés aujourd'hui avec pour principales modifications la considération de la présence de bandes oligoclonales dans l'analyse du LCR, pouvant se substituer au critère de dissémination temporelle, et par une simplification du comptage des lésions en incluant les lésions symptomatiques notamment, permettant d'améliorer la sensibilité sans perdre significativement en spécificité (Brownlee et al., 2016; Tintore et al., 2016). Cela permet d'établir ainsi un diagnostic de manière encore plus précoce que les précédents critères.

Tableau 6 : Critères diagnostiques de McDonald 2010.

Présentation clinique (SEP possible)	Données supplémentaires requises pour le diagnostic (SEP confirmée)
≥2 poussées ≥2 lésions cliniques objectives (ou 1 lésion objective avec l'évidence d'une poussée antérieure)	Aucune, les données cliniques seules suffisent (éléments supplémentaires souhaitables, mais doivent être compatibles avec une SEP)
≥2 poussées ≥1 lésion clinique objective	<u>DIS, démontrée par :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Critères IRM de Swanton (b) Ou <ul style="list-style-type: none"> ➤ Poussée clinique supplémentaire impliquant un site différent du SNC
≥1 poussée ≥2 lésions cliniques objectives	<u>DIT, démontrée par :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Critères IRM de DIT (a) ou <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2^{ème} poussée clinique
≥1 poussée ≥1 lésion clinique objective Syndrome cliniquement isolé (CIS)	<u>DIS, démontrée par :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Critères IRM de Swanton (b) ou <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2^{ème} poussée clinique impliquant un site différent du SNC <u>DIT, démontrée par :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Critères IRM de DIT (a) ou <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2^{ème} poussée clinique
Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP (SEP primaire progressive : SEP-PP:)	<u>DIT, démontrée par :</u> 1 année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) et 2 ou 3 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ➤ DIS cérébrale, démontrée par les critères IRM de Swanson (b) ➤ DIS médullaire, sur la base de ≥2 lésions T2 médullaire ➤ LCR positif (démontré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)
(a) Critères IRM de Dissémination Temporelle DIT (cf. Tableau 5 page 47). (b) Critères IRM de Dissémination Spatiale DIS de Swanton (cf. Tableau 4 page 46).	

Avant une première manifestation clinique qui conduira au diagnostic formel de SEP, certains marqueurs à l'imagerie IRM peuvent être observés de façon fortuite dans les mois voire les années précédant les premières manifestations cliniques. Avec l'amélioration des techniques IRM et de l'accès aux plateformes d'imagerie, il n'est pas rare de découvrir chez des personnes n'ayant pas d'antécédent neurologique ni manifestation évocatrice d'un épisode démyélinisant et ayant un examen pour une autre raison (migraines et autres céphalées, traumatismes crâniens, etc.), des anomalies de la substance blanche évocatrices de lésions démyélinisante du SNC sans pour autant remplir les critères de diagnostic. On parle alors de syndrome radiologiquement isolé (RIS : *radiological isolated syndrome*). Une méta analyse regroupant 16 études (N=15559 personnes saines) a reporté 13 cas de RIS certains (soit 0,06%) et probables (0,03%) selon les critères de diagnostic de Barkhof-Tintoré stipulant que si 3 ou 4 des critères cités ci-de suite étaient présents, le diagnostic de RIS pouvait être évoqué pour des lésions >3mm :

- Au moins 1 lésion prenant le contraste au Gd ou 9 lésions T2 s'il n'y a pas de lésion rehaussée
- Au moins 1 lésion sous-tentorielle
- Au moins 1 lésion justacorticale
- Au moins 3 lésions périventriculaires

Tableau 7 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP chez les patients avec poussées initiale (Thompson et al., 2018)

Présentation clinique (SEP possible)	Nombre de lésions objectivées cliniquement	Données supplémentaires requises pour établir le diagnostic de SEP
≥2 poussées	≥2	Aucune
≥2 poussées	1 (aussi bien qu'une histoire claire d'un précédent épisode impliquant une lésion dans une localisation anatomique distincte)	Aucune
≥2 poussées	1	DIS démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM.
1 poussée	≥2	DIT démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM OU présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.
1 poussée	1	DIS démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM. et DIT démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM ou présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.

1.4.2 Les formes cliniques de SEP

Afin de définir ces différentes formes cliniques de SEP, Lublin et Reingold 1996 ont établi une classification internationale toujours utilisée jusqu'à une période récente (Lublin et al., 1996) (**cf. Figure 34 page 51**). Cette classification distingue 3 formes évolutives principales : la forme rémittente-récurrente (SEP-RR), la forme primairement progressive (SEP-PP) et la forme secondairement progressive (SEP-SP).

Dans 85 % des cas de SEP au début de la maladie, les patients présentent des poussées espacées dans le temps avec une récupération plus ou moins totale, c'est la forme clinique SEP-RR. Les poussées sont l'expression clinique du processus inflammatoire multifocal, aléatoire et récurrent. Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. La fatigue seule ou des symptômes survenant dans un contexte de fièvre ne sont pas considérés comme une poussée.

La forme SEP-SP est considérée comme l'évolution naturelle à long terme de la forme SEP-RR après une durée de maladie médiane estimée de 15 à 20 ans selon les études. Elle se caractérise par une accumulation du handicap fonctionnelle sans poussée ou avec poussées occasionnelles. Pour 15% des cas il n'y a pas de poussée précédant l'évolution, on parle donc de forme progressive primaire. La progression est la conséquence clinique du processus neurodégénératif c'est-à-dire la perte axonale prématurée diffuse et progressive. Elle est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins 6 mois, de symptômes neurologiques. Contrairement aux poussées, il n'y a ni récupération, ni interruption une fois la progression commencée (Vukusic and Confavreux, 2010). Elle se caractérise par l'installation progressive d'un handicap irréversible. Environ 40% des cas de SEP progressives (SEP-SP et SEP-PP) présentent des poussées surajoutées occasionnelles (Confavreux and Vukusic, 2006a).

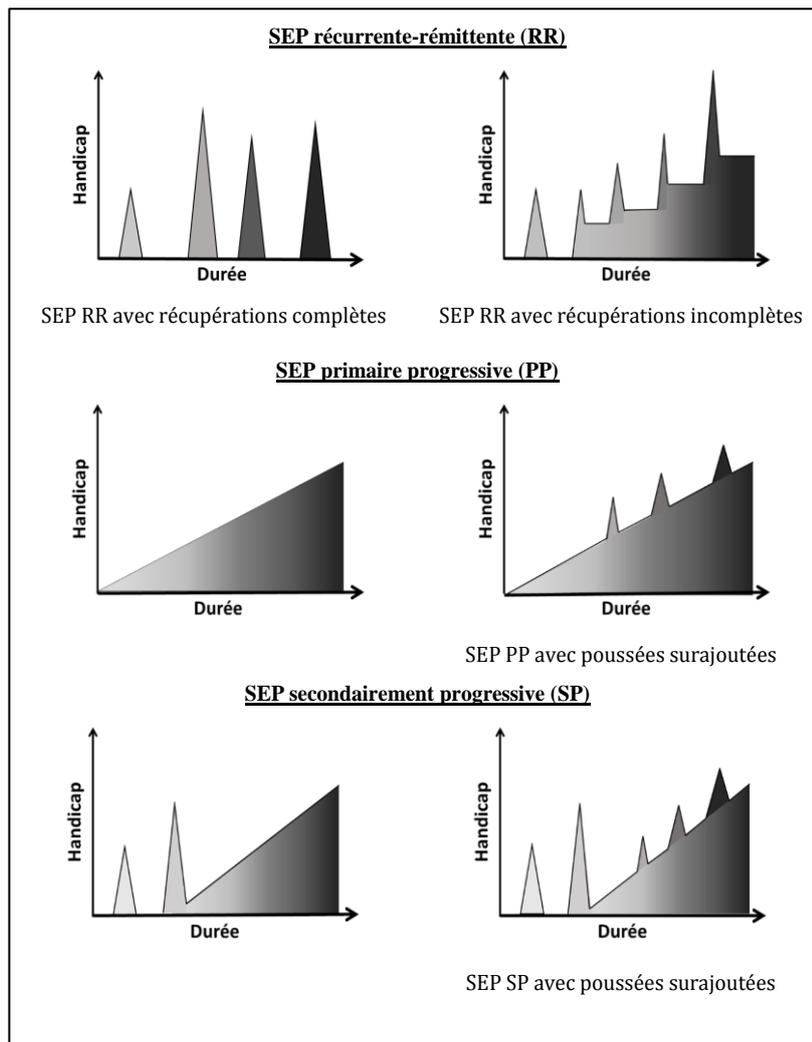


Figure 34 : Les formes cliniques de SEP selon la classification internationale de Lublin et al. 2014 adaptées par Calocer.F.

Cette classification a récemment été revue par le même auteur (Lublin, 2014) (cf. **Figure 35 page 52**). Elle distingue désormais deux grands phénotypes, les SEP récurrentes rémittentes et les SEP progressives et introduit la notion d'activité clinique ou radiologique avec ou sans progression pour qualifier l'évolution de la maladie.

Dans le phénotype SEP récurrente rémittente, la classification inclut le syndrome cliniquement isolé. Le syndrome cliniquement isolé (CIS : *Clinically Isolated Syndrome*) est reconnu comme la première manifestation clinique de la maladie qui montre des signes d'une démyélinisation inflammatoire évocatrice de SEP mais qui ne remplit pas les critères de dissémination dans le temps (Miller et al., 2005). Le CIS est souvent un syndrome aigu de type névrite optique (21%), de dysfonctionnement médullaire (46%) ou du tronc cérébral (10%) ou d'anomalies multifocales (23%). Le CIS est défini comme actif si un évènement clinique ou radiologique (lésions rehaussées au gadolinium (Gd+) ou une nouvelle lésion voire une lésion élargie en T2 FLAIR faite suite au CIS. Le terme de CIS non actif est conservé jusqu'à la manifestation d'un nouvel épisode ou d'une modification de l'IRM.

Pour être classifiée en SEP-RR, l'évidence d'une dissémination spatiale est requise de type lésions (Gd+) ou nouvelles lésions T2 sur un seul scan IRM et/ou un évènement ultérieur. Une SEP-RR est caractérisée comme active dans un cadre temporel de 6 mois à 1 an.

Le phénotype SEP progressive, que la phase progressive soit présente dès le début de la maladie (SEP-PP) ou qu'elle soit précédée d'une phase avec poussées (SEP-SP), possède 4 sous-classifications possibles qui prennent en compte le niveau de handicap.

- Active avec progression : l'individu présente un évènement aigu et une aggravation graduelle.
- Active sans progression : l'individu présente un évènement aigu, mais sans aggravation sur une période de temps donnée (1 ou 2 ans).
- Non active, mais avec progression : aggravation graduelle sans survenue d'évènement aigu.
- Non active et sans progression : la maladie est considérée comme stable.

Phénotype de SEP : Récurrenente rémittente	Syndrome cliniquement isolé	Non active
		Active (a)
	Récurrenente rémittente	Non active
		Active (a)
Phénotype de SEP : Progressive	Primairement progressive (accumulation progressive du handicap depuis le début de la maladie)	Active (a) et avec progression (b)
		Active (a) mais sans progression
		Non active mais avec progression (b)
		Non active et sans progression
	Secondairement progressive (accumulation progressive du handicap après une phase initiale de poussées)	Active (a) et avec progression (b)
		Active (a) mais sans progression
		Non active mais avec progression (b) (maladie stable)
		Non active et sans progression

Figure 35 : Description du phénotype de SEP récurrente-rémittente et progressive selon la classification de Lublin 2013. (a) activité évaluée par les poussées cliniquement définies et/ou activité IRM (lésions rehaussées au gadolinium, nouvelles lésions et/ou lésions élargies en T2 FLAIR) (b) progression évaluée par une évolution clinique sur au moins une année.

1.4.3 L'évaluation clinique

La SEP est une pathologie avec une présentation clinique, une évolution clinique, un profil d'imagerie et une prise en charge hétérogène d'un patient à l'autre.

Les premiers signes de la maladie se présentent sous forme de symptômes très divers, survenant seuls ou associés, de façon brutale ou insidieuse, par poussées successives ou de manière lentement progressive

Les symptômes les plus fréquents incluent :

- des signes sensitifs (paresthésies, douleurs, sensations d'engourdissement)
- une faiblesse motrice
- des troubles oculomoteurs (ophtalmoplégie, diplopie)
- une ataxie cérébelleuse (une perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice).
- des vertiges

Certains symptômes sont typiques de la SEP comme le signe de Lhermitte et l'ophtalmoplégie internucléaire dans le sens qu'ils sont rarement retrouvés dans d'autres pathologies. Le signe de Lhermitte apparaît l'occasion d'un mouvement de la nuque, d'un déplacement du haut du dos, ou lors d'une marche sur un sol inégal, le patient éprouve une brusque décharge électrique qui descend le long de la colonne ainsi que dans les bras, les jambes ou les deux à la fois.

Une première poussée peut se manifester par les symptômes évocateurs comme la myélite aiguë partielle (MAP) sensitive, la neuropathie optique inflammatoire également appelée névrite optique et l'atteinte du tronc cérébral avec diplopie (trouble de la vue, consistant dans la perception de deux images pour un seul objet) et syndrome vestibulaire central.

D'autres symptômes qui eux se retrouvent dans un tableau clinique comprenant souvent plusieurs manifestations cliniques sont également fréquemment retrouvés dans la SEP :

- une diminution de la sensibilité
- des douleurs neuropathiques (névralgies trigéminales, etc.)
- des troubles vésicosphinctériens (urgentes, rétention urinaires, constipation)
- des troubles sexuels
- un syndrome des jambes sans repos
- des troubles psychiatriques (modification de l'humeur, anxiété et épisodes dépressifs)
- une intolérance à la chaleur appelée phénomène d'Uhthoff
- des troubles cognitifs et aphasie

- une fatigue
- des céphalées

Rarement, dans le tableau cliniques les manifestations suivantes peuvent être retrouvées :

- un déficit cognitif isolé
- des accès psychotiques
- une paralysie faciale
- une dysarthrie
- une dysphagie
- une surdité ou une dystonie
- des crises convulsives ou mouvements anormaux

La sévérité de la pathologie est évaluée en fonction du nombre de poussées, de leur intensité et du handicap résiduel évalué notamment par le périmètre de marche et l'échelle de Kurtzke ou *Disability Status Scale* (DSS) et sa version plus détaillée *Expanded Disability Status Scale* (l'EDSS) (**Figure 36 page 55**).

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

Figure 36 : Échelle de Kurtzke EDSS

1.5 LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de SEP est adaptée à chaque patient de façon optimisée en fonction de l'évolution de sa maladie. Elle s'appuie sur un ensemble de médicaments aux propriétés pharmacologiques très diverses. On différenciera les traitements ponctuels des poussées, les DMT (traitements réguliers qui agissent sur la pathologie en diminuant notamment la survenue de nouvelles poussées) et enfin les traitements symptomatiques (destinés à diminuer les troubles fonctionnels engendrés par la pathologie).

1.5.1 Le traitement des poussées

Le traitement des poussées n'est pas systématique, on estime que 2 poussées sur 3 ont une récupération spontanée. Il repose sur la corticothérapie par voie parentérale. La décision d'enclencher une corticothérapie s'appuie sur la gêne et le handicap engendré. Les glucocorticostéroïdes sont utilisés depuis plus de 60 ans dans le traitement des poussées de SEP. A l'heure actuelle, la méthylprednisolone (Solumédrol®) à fortes doses est devenue le traitement de référence des poussées. La méthylprednisolone est administrée par bolus intraveineux de 1 gramme par jour pendant 3 à 5 jours de suite. La tolérance de la corticothérapie à fortes doses est bonne mais des effets indésirables graves peuvent survenir nécessitant une surveillance particulière (risque d'induction d'hépatite, de troubles métaboliques, de rétention sodée, et de troubles psychotiques). Dans l'optique d'une amélioration de la qualité de vie des patients pendant les cures et la réduction des coûts engendrés par les hospitalisations, la corticothérapie orale est désormais envisagée. Une méta analyse réalisée en 2012 souligne la faible puissance statistique des essais thérapeutiques comparant administration orale versus intraveineuse de corticoïdes (Burton et al., 2012). Mais récemment un étude multicentrique COPOUSEP a procédé à un essai thérapeutique de phase 3 de non-infériorité (Le Page et al., 2015). En comparant l'efficacité de la méthylprednisolone 1000 mg orale et de la méthylprednisolone IV, cette étude montre que l'administration orale de corticoïdes à fortes doses n'est pas inférieure à l'administration IV sur le critère d'évaluation de la récupération du handicap après poussée. D'un point de vue de la tolérance, mis à part une incidence plus importante d'insomnies sous corticothérapie orale qu'intraveineuse, aucune différence significative n'apparaissait entre les deux voies d'administration.

Dans le cas de poussées réfractaires invalidantes non améliorées par les corticoïdes des échanges plasmatiques et des perfusions d'immunoglobulines peuvent être pratiquées.

1.5.2 Les traitements de fond

Si le choix du traitement des poussées est restreint, les traitements de fond représentent un véritable arsenal thérapeutique en constante évolution depuis une dizaine d'années permettant d'adapter une stratégie en fonction des patients au cours de la pathologie (**cf. Figure 37 page 57**). L'intérêt de la mise en place d'un traitement de fond (DMT) pour ralentir l'évolution de la maladie et limiter le handicap est devenu une évidence (Ziemssen et al., 2015). De nombreuses études montrent que l'initiation d'un DMT chez les patients ayant présenté un épisode démyélinisant cliniquement isolé (CIS) retarderait de manière significative la conversion en SEP cliniquement définie.

Cette diversité de traitements ne s'applique pas aux formes progressives de SEP pour lesquelles une seule molécule, l'Ocrélizumab, a démontré un effet sur la progression du handicap dans une seule étude de phase III contre placebo. Toutefois ce résultat n'a pas conduit l'HAS à donner un avis favorable sur ce médicament en termes de service médical rendu.

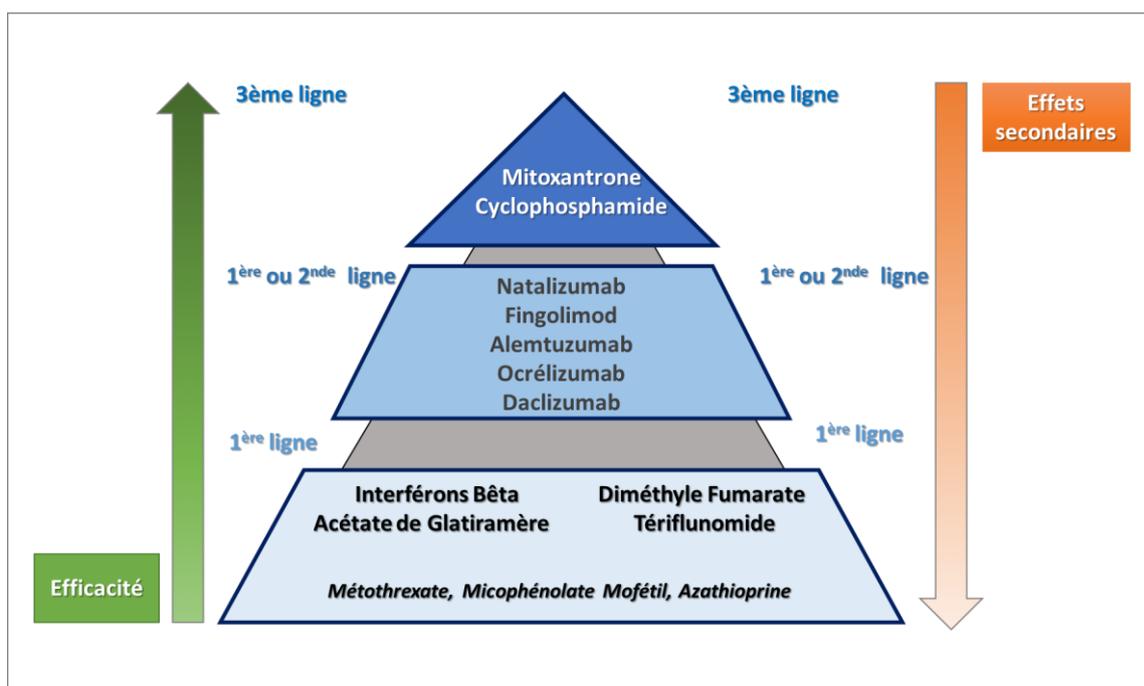


Figure 37 : Proposition d'algorithme thérapeutique avec stratégie d'escalade en prenant en considération la balance bénéfique/risque (adaptée de Patrick Vermersch dans (Moreau Thibault ; Du Pasquier Renaud, 2018)

Les tableaux suivants présentent succinctement les différents traitements de fond utilisés dans les SEP-RR et SEP-SP selon leur indications, formes et posologie, pharmacodynamie, leur efficacité et leur tolérance (**cf. Tableau 8 page 58 ; Tableau 9 page 59 ; Tableau 10 page 60 ; Tableau 11 page 61 ; Tableau 12 page 62 ; Tableau 13 page 63**).

Tableau 8 : DCI, spécialités, indications, formes et posologies des DMT (1)

DCI Spécialité (Date de l'AMM européen)	Indications dans la SEP dans l'AMM et hors AMM	Forme et Posologie
Immunomodulateurs de 1^{ère} génération		
Interféron β-1b BETAFERON® (1995)	CIS à fort risque de conversion, SEP-RR et SP avec poussées. Adulte et enfant à partir de 12 ans	250 µg (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 mL de la solution reconstituée, par voie sous-cutanée (SC) tous les 2 jours
Interféron β-1a AVONEX® (1997)	CIS isolé à fort risque de conversion, SEP- RR Adulte et enfant à partir de 16 ans	30 µg (0,5 ml de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine
Interféron β-1a REBIF® (1998)	CIS à fort risque de conversion, SEP-RR et SEP-SP avec poussées. Adulte et enfant à partir de 12 ans	44 µg administrés par voie SC , trois fois par semaine. 22 µg, également administrés par voie SC trois fois par semaine (si dosage supérieur non toléré)
Interféron β-1b EXTAVIA® (2008)	CIS à fort risque de conversion, SEP-RR et SEP-SP avec poussées. Adulte et enfant à partir de 12 ans	250 µg (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 ml de la solution reconstituée, par voie SC tous les 2 jours
Acétate de glatiramère COPAXONE ® (2004)	CIS isolé à fort risque de conversion et SEP- RR Adulte et enfant à partir de 12 ans.	20 mg par jour par voie SC 40 mg par voie SC 3 fois par semaine, à au moins 48 heures d'intervalle.
Immunomodulateurs de 2^{ème} génération		
Diméthyl Fumarate TECFIDERA® 2013	SEP-RR Adulte uniquement	120 mg 2 fois par jour per os . Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg 2 fois par jour per os.
Immunosuppresseurs de 1^{ère} génération		
Mitoxantrone ELSEP® (2002)	Formes agressives de SEP-RR ou SEP-SP : 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le Gd à une IRM datée de moins de 3 mois. ou par une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le Gd à une IRM datée de moins de 3 mois	12 mg/m ² de surface corporelle une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion en voie IV , sur une période de 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m ² et à une dose totale cumulée de 120 mg
Cyclophosphamide ENDOXAN®	HORS AMM SEP progressives (SEP-PP et SEP-SP)	500 à 1500 mg/m ² en voie IV une fois/mois voir bimensuelle Cette dose peut être ajustée de 100 à 200mg et ce, jusqu'à ce que le compte de globules blancs se stabilise entre 2000 et 2500 cellules par mm ³ ou à un nombre diminué acceptable.
Azathioprine IMUREL®	HORS AMM (Avant arrivée des IFN-β)	2,5 mg/kg/jour per os soit 3 comprimés par jour
Methotrexate METHOTREXATE®	HORS AMM SEP progressives (SEP-PP et SEP-SP) (Avant arrivée des IFN-β)	7,5mg à 15mg per os /semaine
Mycophénolate mofétil CELLCEPT®	HORS AMM SEP progressives (SEP-PP et SEP-SP)	2 comprimés de 500mg matin et soir ; soit 2 g/jour per os

Tableau 9 : DCI, spécialités, indications, formes et posologies des DMT (2)

DCI Spécialité (date de l'AMM européen)	Indications dans la SEP dans l'AMM et hors AMM	Forme et Posologie
Immunosuppresseurs de 2^{ème} génération		
Natalizumab TYSABRI® (2007)	Patients ayant une forme très active de SEP-RR : n'ayant pas ou insuffisamment répondu à un traitement par l'Interféron bêta, (habituellement d'une durée d'au moins un an) ou d'évolution rapide définie par au moins 2 poussées invalidantes au cours de l'année précédente associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gd sur l'IRM cérébrale ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.	Administré par voie intra-veineuse (IV) à raison d'une posologie de 300 mg toutes les 4 semaines.
Fingolimod GILENYA® (2011)	Patients présentant une forme très active de SEP malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un DMT de la SEP. Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gd sur l'IRM cérébrale ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. Adultes de plus de 18 ans.	La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour.
Térfilunomide AUBAGIO® (2014)	SEP-RR Adulte uniquement	14 mg une fois par jour per os
Alemtuzumab LEMTRADA®	Forme active de SEP rémittente (SEP-RR), définie par les paramètres cliniques ou IRM des patients inclus dans les études de phase III. Patients naïfs de DMT ou pré-traités ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins 2 dans les 2 ans précédant l'inclusion LEMTRADA est à réserver à des formes sévères de SEP-RR. Adulte uniquement	-12 mg/jour administrée en IV au cours de 2 cycles de traitement. Cycle de traitement initial : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg) 2 ^{ème} cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le cycle de traitement initial. Prémédication par corticoïdes, antihistaminiques et antipyrétiques avant l'IV d'alemtuzumab pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement.
Ocrélizumab OCREVUS®	Formes actives sévères de SEP récurrente (SEP-RR) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Adulte uniquement	Dose initiale : 1 ^{ère} dose de 600 mg administrée en 2 IV séparées ; 1 ^{ère} IV de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une 2 ^{nde} IV de 300 mg. Doses suivantes : IV unique de 600 mg tous les 6 mois 1 ^{ère} des doses suivantes de 600 mg doit être administrée 6 mois après la 1 ^{ère} perfusion de la dose initiale. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose.

Tableau 10 : Les mécanismes d'action ; l'efficacité et la tolérance des DMT (1)

DCI Spécialité (date de l'AMM européen)	Mécanisme d'action	Efficacité	Tolérance
Immunomodulateurs de 1^{ère} génération			
Interféron β-1b BETAFERON® (1995) Interféron β-1a AVONEX® (1997) Interféron β-1a REBIF® (1998) Interféron β-1b EXTAVIA® (2008)	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la prolifération des Lymphocytes T - De l'induction de l'apoptose des lymphocytes T autoréactives, - De l'induction des lymphocytes T régulatrices, de l'inhibition de - La migration des leucocytes à travers la BHE - D'une potentielle action antivirale 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du taux des poussées est estimée entre 18 et 34 % - Le taux d'apparition de nouvelles poussées à l'IRM semble réduit d'environ 65%. - Les interférons bêta-1a : bénéfique sur la progression du handicap - L'interféron bêta-1a IM : bénéfique sur la progression de l'atrophie cérébrale globale en IRM 	<ul style="list-style-type: none"> -Syndrome pseudo grippal (50 à 75 % des patients) (Walther and Hohlfeld, 1999). -Élévation des enzymes hépatiques -Dérégulation de la fonction thyroïdienne -Leucopénie -Anémie -Dépression
Acétate de glatiramère (AG) COPAXONE ® (2004)	<ul style="list-style-type: none"> -Liaison au (CMH II) des CPA reconnaissant la MBP. -Le complexe AG-CMH reconnu par les lymphocytes T réactives à l'AG à la périphérie. -L'AG bloque la réponse auto réactive suite à la reconnaissance de la MBP induit un passage des lymphocytes T spécifiques à l'AG d'un état pro-inflammatoire Th1 à un état anti-inflammatoire Th2 (Aharoni, 2013). 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la fréquence des poussées avec une proportion significativement diminuée de patients indemnes de poussées à 2 ans. - Réduction des lésions à l'IRM apparaît seulement après quelques mois de traitement. - Sur la progression du handicap, l'efficacité de l'AG n'a pas été démontrée 	<ul style="list-style-type: none"> -Au niveau local : une réaction d'intensité légère à modérée peut apparaître au site d'injection avec érythème, prurit et inflammation. -Au niveau systémique : une réaction immédiate transitoire associant un ou plusieurs des symptômes suivants (vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie) -Lipoatrophie
Immunomodulateurs de 2^{ème} génération			
Diméthyl Fumarate TECFIDERA® 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Activation du facteur nucléaire Nrf2 "Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2" (49) induit une modification de la Kelch-like ECH-associated protein (Keap) - Module l'activation du facteur nucléaire Kappa B, facteur de transcription qui augmente la production de cytokine inflammatoire - Module la réponse cellulaire immunitaire en modifiant la différenciation des cellules dendritiques - Modifie la différenciation des lymphocytes T helper (Th) : Th2 au profit de Th1 et Th17 au phénotype pro-inflammatoire pathologique - Un effet cytoprotecteur du SNC 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction du taux annuel de poussées (TAP) à 2 ans réduit de 53% à la posologie de 240 mg 3 fois par jours et 47 % 2 fois par jour comparativement à un placebo. - Nombre de lésions Gd+ réduit de 90% - Nombre de nouvelles lésions T2 de 85%. 	<ul style="list-style-type: none"> -Bouffées congestives -Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées et douleurs abdominales) - Lymphopénie - Augmentation des transaminases

Tableau 11 : Les mécanismes d'action ; l'efficacité et la tolérance des DMT (2)

DCI Spécialité (Date l'AMM européen)	Mécanisme d'action	Efficacité	Tolérance
Immunosuppresseurs de 1^{ère} génération			
Mitoxantrone ELSEP® (2002)	-Provoque une immunosuppression généralisée en inhibant la migration des monocytes et des lymphocytes, induisant l'apoptose des cellules dendritiques, diminuant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL2 et IFN) et inhibant les fonctions des lymphocytes. -Inhibe la dégradation de la myéline médiée par les macrophages et induit la suppression LT (58).	- Sur des SEP très actives : En thérapie combinée : - Réduction du nombre de nouvelles lésions Gd+ - Nombre de poussées moyen moindre - Amélioration du score EDSS moyen - Temps médian de première poussée après traitement était réduit de 13,7 mois (59)	-Cardiotoxicité importante dose dépendante aiguë (tachycardie ou arythmie) ou chronique : diminution de la Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche asymptomatique ou conduit à une insuffisance cardiaque congestive -Risque de développement Leucémie Myéloblastique Aiguë -Nausées, Vomissements, -Alopécie -Aménorrhée définitive
Cyclo-phosphamide ENDOXAN®	-Provoque des ruptures dans l'ADN qui affectent principalement les cellules à reproduction rapide dont les lymphocytes -Moduler ou déclenche des changements dans le système immunitaire.	-Pas effet significatif sur la progression de la SEP prouvé -Réservé aux SEP agressives avec poussées cliniques et radiologiques fréquentes sur une courte durée qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas d'autres médicaments immunosuppresseurs moins toxiques.	-Troubles gastro-intestinales mineures (nausées et vomissements) -Leucopénie -Toxicité vésicale (cystite hémorragique) -Myocardite -Infertilité -Alopécie. -Risque accru de leucémie secondaire
Azathioprine IMUREL®	-Prodrogue métabolisée et brisée en deux composés IS modifiant la synthèse de l'ADN, ce qui affecte en premier les lymphocytes.	-Effet modeste dans la réduction de la progression de la maladie et du TAP -Effet intéressant pour les SEP avec un taux élevé de poussées et qui nécessiteraient autrement un traitement prolongé aux stéroïdes.	-Troubles gastro-intestinaux -Hépatotoxicité -Leucopénie -Risque de lymphome Hodgkinien et de cancer de la peau lors d'une utilisation prolongée
Methotrexate	-Interfère avec la synthèse de l'ADN en inhibant la dihydrofolate réductase. -Appauvrissement en lymphocytes -Effets IM tels que l'inhibition de la sécrétion de chimiokines et de cytokines.	-Réduction du taux de progression de l'invalidité fonctionnelle des extrémités supérieures sans impact significatif sur les autres mesures cliniques.	-Troubles gastrointestinaux (nausées, vomissements ballonnements, etc.) -Céphalées, -Bouffées de chaleur, -Fatigue -Alopécie -Hépatotoxicité
Mycophénolate mofétil CELLCEPT®	-Inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. -Inhibe la synthèse des nucléotides à base de guanine. -Effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.	-Efficacité limitée	-Diarrhées, vomissements -Leucopénie, infections généralisées -Risque accru de lymphome, tumeurs malignes, notamment cutanées -Infections opportunistes (candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès)

Tableau 12 : Les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance des traitements fonds (3)

DCI Spécialité (Date l'AMM européen)	Mécanisme d'action	Efficacité	Tolérance
Immunosuppresseurs de 2^{ème} génération			
Natalizumab TYSABRI® (2007)	-Bloque la molécule d'intégrine a4b1 et empêche ainsi les cellules d'entrer dans le tissu cérébral (les leucocytes accèdent au SNC en se collant sur l'enveloppe des capillaires et en utilisant l'interaction entre la molécule adhésive, l'intégrine a4b1, présente à la surface des globules blancs et une molécule d'adhésion cellulaire sur la paroi du vaisseau)	-Réduit le taux annualisé de poussées de 66 à 75 % -Réduit la progression de l'invalidité de 42 % sur 2 ans -Augmentation de la proportion de patient en NEDA-3 (absence d'activité clinique)	-Apparition de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), infection cérébrale opportuniste causée par le virus JC -Réaction d'hypersensibilité (rash, urticaires) -Réaction à la perfusion (céphalée, fatigue) -Lymphomes cérébraux -Mélanomes -Cytopénie auto-immunes
Fingolimod GILENYA® (2011)	Analogue de la sphingosine : -Phosphorylé par les sphingosines kinases 1 et 2. -Liaison aux récepteurs S1P exprimés à la surface de différentes cellules du SNC et des cellules circulantes -Internalisation et dégradation du récepteur -Blocage de la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes secondaires vers la périphérie. -Empêche les lymphocytes T auto-réactifs d'exercer leur effet inflammatoire dans la SEP -Diminution du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+. -Réduction des lymphocytes T naïves et mémoires du fait du blocage au niveau des organes lymphoïdes secondaires.	-TAP pour les groupes traités avec 1,25 mg et 0,5 mg de Fingolimod réduit respectivement de 60% et 54% versus placebo. -Risque de progression du handicap confirmé après 3 mois, était de respectivement 16,6 % et de 17,7% avec versus 24,1% pour placebo. -Nombre de nouvelles lésions ou des lésions étendues en T2, le nombre de lésions Gd+, et l'atrophie cérébrale.	- Infections - Œdème maculaire - Bloc auriculo-ventriculaire transitoire à l'instauration du traitement. - Infections bénignes (grippe, sinusite) - Céphalées - Diarrhée - Dorsalgies, - Elévation des enzymes hépatiques - Toux
Tériflunomide AUBAGIO® (2014)	-Bloque la synthèse de novo des bases pyrimidines de l'ADN par une inhibition non compétitive et réversible d'une enzyme mitochondriale la Dihydro-Orotate Déshydrogénase (DHODH). -DHODH a un haut niveau d'expression dans les lymphocytes en prolifération. -Interrompt le cycle cellulaire en phase S ce qui exerce un effet cytotatique sur la prolifération des lymphocytes T et B -Limite ainsi le processus inflammatoire dans la SEP. (N'affecte que les lymphocytes activés en importante prolifération)	-TAP significativement réduit d'environ 31% (ARR moyen de 0,37 versus ARR de 0,54 pour le placebo). -Progression du handicap confirmée à 3 mois était réduite significativement de 29,8 % à 14 mg (HR=0.70). -Diminution des lésions rehaussées au Gd+ a été observée à l'IRM ainsi qu'une diminution des lésions actives	-Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées) -Céphalées -Augmentation des enzymes hépatiques (notamment de l'ALAT), -Diminution de la masse capillaire, -Lymphopénie et une neutropénie -Effets foeto-toxiques dans les études pré-cliniques

Tableau 13 : Les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance des traitements fonds (3)

Immunosuppresseurs de 2 ^{ème} génération			
Alemtuzumab LEMTRADA® (2016)	-Anticorps monoclonal, une protéine spécifique qui s'attache aux récepteurs de la surface cellulaire des lymphocytes et des monocytes appelés récepteurs CD52 et cause la mort de ces cellules. -Induit l'appauvrissement prolongé des lymphocytes T et la modulation du répertoire des lymphocytes	-Diminution relative TAP de 48% et 55% -Réduction relative de l'aggravation du handicap de 30% et 41% -Diminution des lésions T2 34% et 62%	-Réaction à la perfusion (frissons, myalgies, céphalée, fébricules) -Infections (herpétiques) -Risque de développer une auto-immunité de 30% pour les thyroïdites et 3 % pour les purpuras thrombopéniques idiopathiques -Glomérulopathies auto-immunes
Ocrélizumab OCREVUS® (2018)	-Anticorps monoclonal humanisé ciblant les lymphocytes B exprimant le CD20 (anti-CD20) induisant ainsi une déplétion des lymphocytes exprimant cet antigène de surface.	-Réduction relative du TAP de 46% et 47% versus IFN	-Réaction à la perfusion (céphalée, nausée, fatigue ou prurit). -Infections des voies aériennes supérieures et urinaires.

Les nouvelles pistes thérapeutiques s'orientent vers des transplantations de cellules souches autologues destinés aux traitements des formes agressives de SEP qui ne répondent pas aux traitements de 1^{ère}, 2^{nde} voir 3^{ème} ligne. Le principe de la thérapie consiste à provoquer une destruction massive du système immunitaire afin d'éliminer la « mémoire immunologique » du patient. Puis de réaliser une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues dont les cellules immunitaires auront été soustraites dans le but que le patient reconstitue un nouveau système immunitaire protecteur mais non agressif pour le SNC. La première étude (sur 23 cas analysables) montre une absence de reprise évolutive d'une forme agressive de SEP chez la majorité des patients atteints avec un recul de plus de 5 ans de suivi (Scolding et al., 2017).

L'évolution des critères internationaux de diagnostic (McDonald 2001 et 2005 révisés en 2010) (17) a réduit les délais entre le début de la maladie et le diagnostic. Ces critères ont par conséquent réduit le délai entre le début de la maladie et la possibilité de la mise en place d'un traitement de 1^{ère} ligne.

La mise en place précoce d'un DMT dans les SEP-RR débutantes semble apporter un bénéfice intéressant (Goodin and Bates, 2009; Tedeholm et al., 2013, p. 39). L'INF-1β installé précocement réduit de 37% le risque de conversion d'un Syndrome Cliniquement Isolé (CIS) vers une SEP cliniquement définie en comparaison avec une mise en place tardive d'IFN-1β sur 5 années de suivi. L'Acétate de Glatiramère est également efficace pour retarder la

conversion vers une SEP cliniquement définie.

Pour 25% des patients, le temps de conversion était prolongé de 336 jours sous placebo à 722 jours sous Acétate de Glatiramère.

Pour les nouveaux traitements oraux, des résultats significatifs dans l'extension de l'étude TOWER (O'Connor, 2015) montrent l'intérêt d'un traitement précoce chez les patients recevant du Tériflunomide. Pour les patients avec un traitement précoce, 26,7% avaient une augmentation du handicap à 12 semaines contre 30,2% pour ceux traités tardivement. L'étude a montré une réduction de 29,9% du taux annuel de poussées entre les deux groupes en faveur des patients traités le plus rapidement.

L'installation précoce d'un DMT peut améliorer sur le long terme le pronostic de la maladie en réduisant le nombre de poussées et en ralentissant la progression de la maladie (Coyle and Hartung, 2002; Goodin and Bates, 2009). Par conséquent, le critère « délai » semble une variable importante à limiter entre le début de la maladie et le diagnostic, et entre le diagnostic et la mise en place des traitements de 1^{ère} puis de 2^{nde} ligne.

1.5.3 Les traitements symptomatiques

Divers symptômes peuvent survenir au cours de la maladie, uniquement au moment des poussées ou de manière durable. Ils dépendent de la localisation des lésions démyélinisantes. Les traitements proposés sont donc différents d'un patient à l'autre et s'adaptent aux signes fonctionnels présents comme la douleur et les troubles sensitifs, la spasticité, les troubles vésico-sphinctériens, la fatigue, etc.

La prise en charge de ces symptômes repose sur l'utilisation de médicaments, mais également sur la kinésithérapie, la psychothérapie afin d'apporter une réponse aux plaintes des patients.

1.6 L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET SES FACTEURS DE RISQUE

1.6.1 L'incidence, la prévalence et la mortalité

Dans le monde, le nombre d'individus atteints de la SEP est estimé à 2,5 millions et la prévalence est difficile à évaluer au niveau mondial. Elle varie en fonction de la géographie et de l'ethnie. En effet un gradient nord-sud a été établi avec des zones de différents niveaux de prévalence. On distingue des zones de haute prévalence (nombre de cas supérieur à 100 pour 100 000 habitants) en Scandinavie, Écosse, Europe du Nord, Canada et Nord des États –unis, des zones de prévalence moyenne (autour de 50 à 100 pour 100 000 habitants) au Sud des Etats-Unis, Europe Centrale et Europe de l'Ouest et des zones de basse prévalence (inférieure à 5) centralisé autour de la Méditerranée et du Mexique(Browne et al., 2014). Dans encore une partie non négligeable du globe les chiffres ne sont pas connus, due à l'absence de registres régionaux ou nationaux comme c'est le cas en France. Les données nationales proviennent majoritairement d'un observatoire national sur la SEP l'OFSEP qui englobe 41 centres actifs regroupant 30 Centre Hospitaliers et 11 réseaux régionaux de prise en charges spécialisées dans la SEP (cf.Error! Reference source not found. page 65).

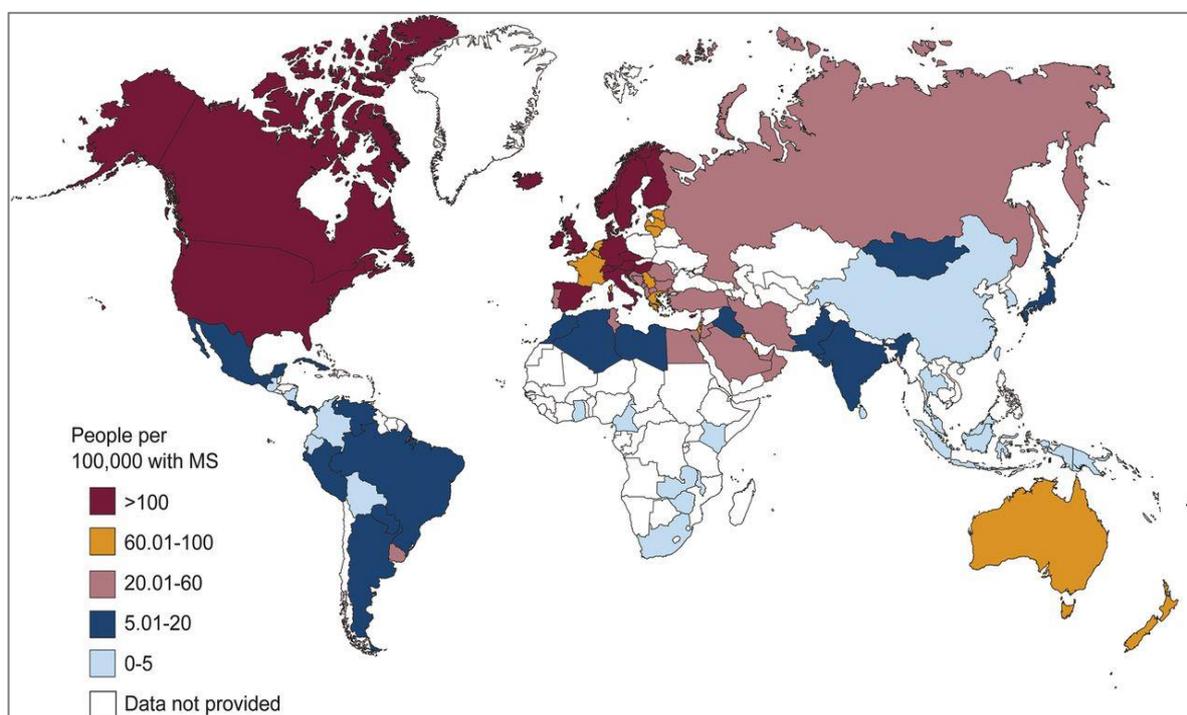


Figure 38: Prévalence mondiale de la sclérose en plaques 2008 www.atlasofms.org

En France la SEP fait partie des maladies chroniques bénéficiant d'une ALD prise en charge à 100 % par la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) qui assure 87% de la population française. Grâce à la mise en place de plusieurs observatoires régionaux et d'études épidémiologiques, un gradient d'incidence à l'échelle nationale a pu être mis en évidence (cf. Error! Reference source not found. **page 67**).

❖ L'incidence

En prenant en considération le pourcentage de couverture par la CNAMTS et un taux de sous notification de 11.5% dû à l'unique source d'information, l'incidence standardisée pour la France est estimée à 7.6 pour 100 000 habitants en combinant les deux sexes. Cette incidence est de 4,2 chez les hommes et de 11 chez les femmes. On note une tendance à l'augmentation de l'incidence (cf. Error! Reference source not found. **page 66**).

Au 15 juin 2018, 68097 dossiers de patients étaient enregistrés au sein des 36 centres de l'OFSEP. Après exclusions des doublons, des NMOSD, des ADEM, les dates de début de maladie manquantes, ils restaient 56134 patients dont 39913 femmes soit 71,1%. L'OFSEP représente 761185 personnes-années avec des données du début de la maladie au dernier suivi clinique renseigné, incluant 393805 personnes-années enregistrées de façon prospectives (Vukusic et al., 2018).

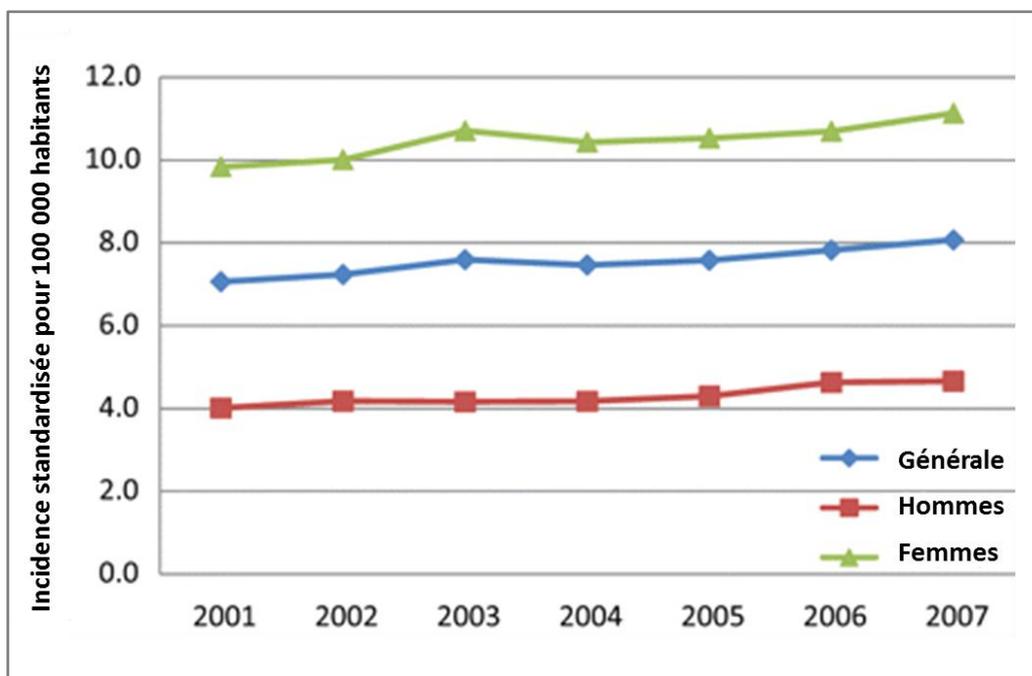


Figure 39 : Incidence standardisée des nouveaux cas de sclérose en plaques en France entre 2001 et 2007, ajustée sur l'âge et le sexe (Fromont et al., 2012). Cas déclarés par la CNAMTS.

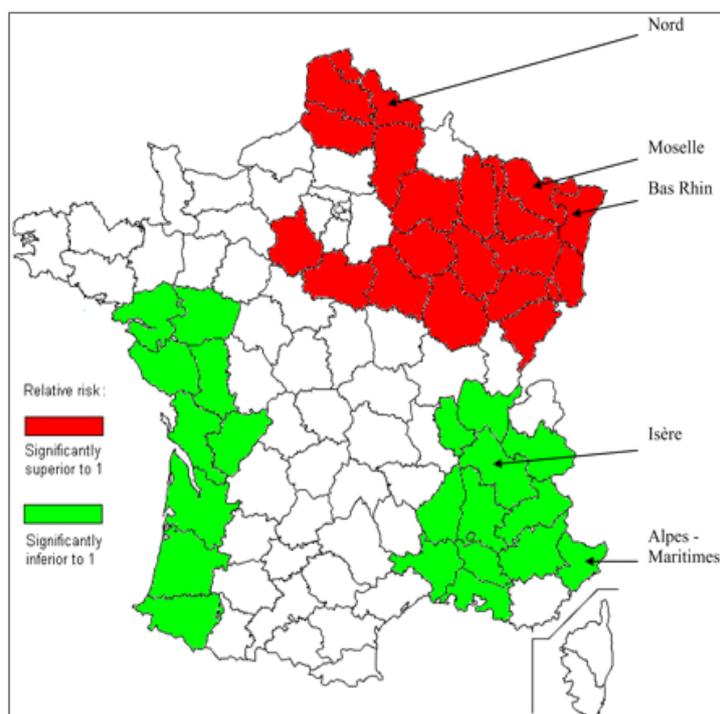


Figure 40 : Risque relatif lissé du taux de notification de sclérose en plaques pour chaque département comparé au niveau national moyen de la France. (Sexes confondus, modèle Bayésien, France, 2001–2007) (Fromont et al., 2012).

❖ La prévalence

La prévalence nationale de la SEP en France est de 94,7 pour 100 000 patients assurés par la CNAMTS (IC-95% : 94,3-95,1), 130,5 pour 100 000 chez les femmes (IC-95% : 129,8-131,2) et 54,8 pour 100 000 chez les hommes (IC-95% : 54,4-55,3) (Fromont et al., 2010). L'étude de prévalence menée chez les agriculteurs français montre une prévalence de SEP beaucoup plus élevée dans les régions du Nord-Est (environ 100 pour 100 000 habitants) que dans celle du Sud-Ouest (environ 50 pour 100 000 habitants) (Vukusic et al., 2007) (**cf. Figure 41 et Figure 42 page 68**).

On remarque le même type de gradient en ce qui concerne les taux de prévalence des cancers, ce qui peut suggérer un impact de l'environnement et notamment des déterminants socio-économiques puisqu'ils sont démontrés avoir un fort impact sur le risque de développer un cancer et qu'ils sont soumis au même gradient nord-est Sud-Ouest (INCA, 2012) (**cf. Figure 43 page 68**).

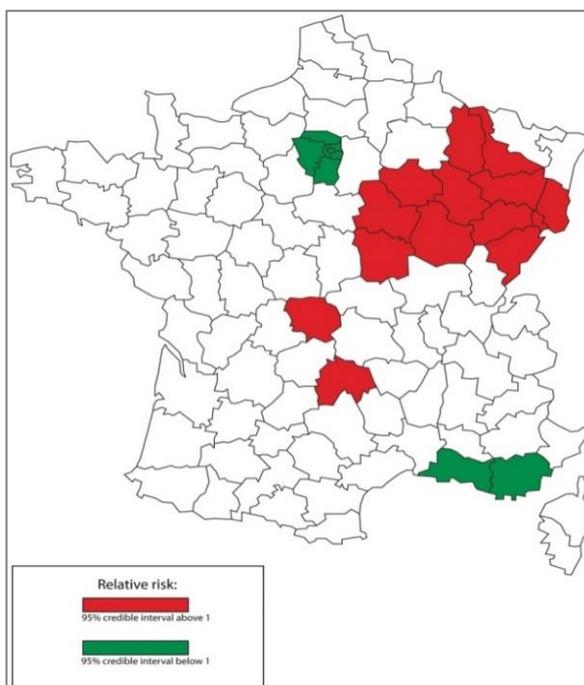
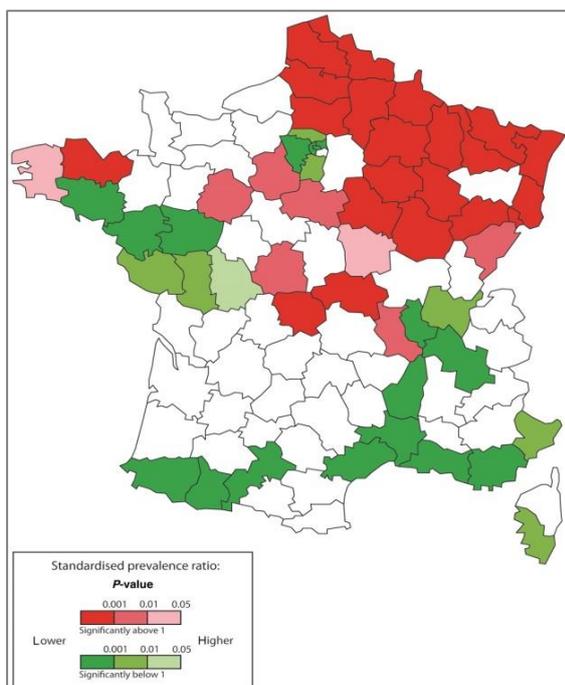


Figure 41: Taux de prévalence standardisé pour chaque département selon leur importance (France, 2004). (Fromont et al., 2010). Les départements en rouge correspondent aux zones où la prévalence est plus élevée que le niveau moyen sur toute la France. Les départements en verts correspondent aux zones où la prévalence est plus faible que le niveau moyen sur toute la France.

Figure 42 : Risque relatif lissé de prévalence de sclérose en plaques pour chaque département comparé au niveau national moyen de la France. (Sexes confondus, modèle Bayésien, France, 2004) (Fromont et al., 2010)

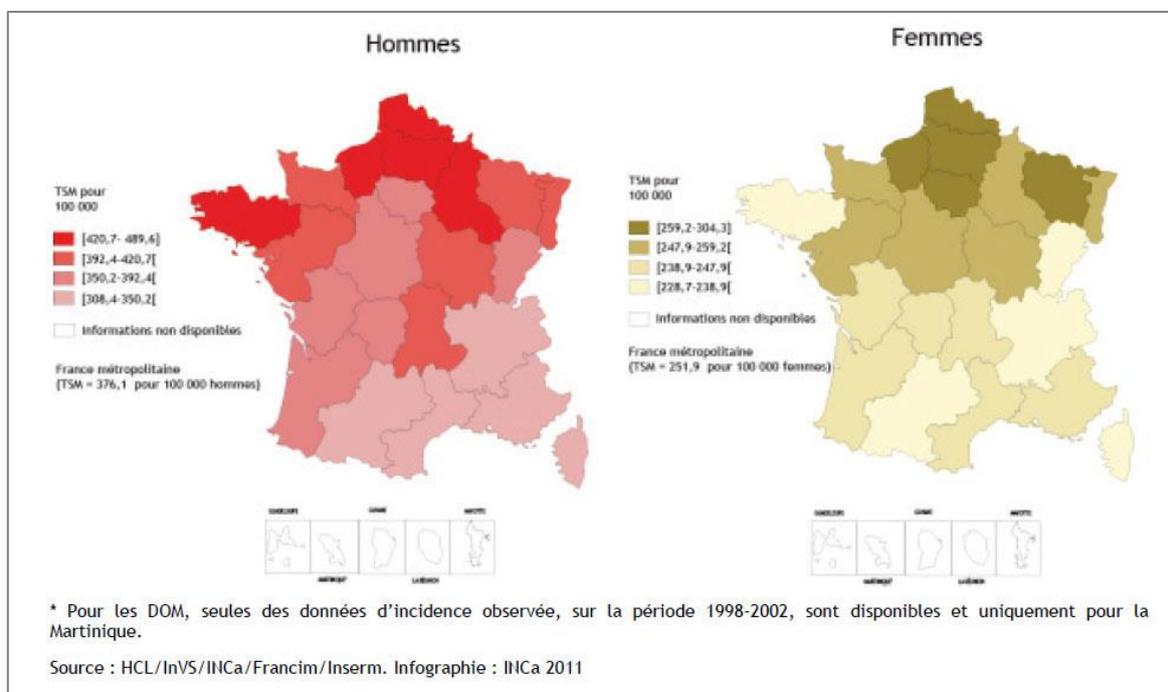


Figure 43 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) d'incidence tous cancers à l'échelle régionale en France métropolitaine et dans les DOM* en 2005

❖ La mortalité

La SEP représente la première cause de handicap d'origine non traumatique chez l'adulte jeune. Des études cliniques montrent que l'espérance de vie des patients atteints est réduite d'environ 7 à 14 ans et des études cas-témoins révèlent un indice comparatif de mortalité (ICM) entre 2 à 3 (Ragonese et al., 2008; A. Scalfari et al., 2013), c'est-à-dire que les patients atteints de SEP ont une mortalité 2 à 3 plus élevée que la population générale. L'espérance de vie avec la maladie (du début de la maladie au décès) est estimée à 35 ans (A. Scalfari et al., 2013) et le décès survient suite aux complications de la maladie voir à la suite d'effets indésirables graves liés aux traitements (Goodin et al., 2014). Une méta-analyse montre que les patients atteints de SEP ont un risque plus important de décès prématuré comparativement à la population générale avec un SMR (taux standardisé de mortalité) de 2,80 (IC95% [2,74-2,8]) (Manouchehrinia et al., 2016). Depuis une vingtaine d'années, la survie des patients SEP semble s'être nettement améliorée consécutivement à l'arrivée des premiers DMT et l'amélioration des critères diagnostiques (Grytten Torkildsen et al., 2008). L'étude SURVIMUS I (Leray et al., 2015) conduite sur une cohorte de 27 603 patients de 15 centres OFSEP arrive à la conclusion que la survie brute des patients SEP est nettement dépendante de la durée de la maladie et du handicap. En effet, en comparaison à la population générale le risque de mortalité est significativement différent (SMR 1,48) avec une réduction de l'espérance de vie de 7 ans chez les patients SEP. Une récente étude française (Emmanuelle Leray, 2019) incluant 18 centres experts et 37524 patients montre que l'excès de mortalité chez les SEP-R n'est observable qu'au bout de 10 ans et que les patients avec un âge de début de maladie plus précoce ont des taux de surmortalité plus important, jusqu'à un âge actuel seuil de 70 ans, après lequel les taux de surmortalité restent identiques lorsque la durée de maladie augmente. Les taux de surmortalité sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Pour les SEP-PP le taux surmortalité augmente rapidement à partir du début de la maladie et dépend fortement de l'âge de début de maladie sans considération de l'âge actuel.

1.6.2 Les facteurs de risques et de progression

La SEP est une maladie qui présente une physiopathologie complexe toujours débattue où des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux interagissent. Les facteurs environnementaux sont les plus vastes, car ils regroupent à la fois des expositions aux différents toxiques (tabac, alcool, substances chimiques diverses), le lieu de vie et mode de vie (exposition au soleil, activité physique, alimentation), mais aussi une exposition à des facteurs microbiologiques (EBV). Ils s'appliquent à la fois à l'environnement du malade mais aussi à celui de ses ascendants (parents), puisque les facteurs de risques sont identifiables

tout au long de la vie des patients de la vie intra-utérine en passant par l'enfance et l'adolescence jusqu'à la vie adulte.

De nombreux facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux ont été étudiés. Seuls ceux qui sont retrouvés de manière la plus constante dans la littérature sont évoqués ici.

❖ La susceptibilité génétique

La suspicion de facteurs génétiques dans la SEP vient de l'observation de cas de familles dont plusieurs membres étaient atteints soulevant une potentielle « hérédité » de la maladie. Les taux de concordance varient certes d'étude en étude en raison de la difficulté d'avoir des puissances statistiques satisfaisantes, ou en raison des différences méthodologiques. Cependant l'ensemble de ses études vont dans le sens de taux de concordances plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes.

D'après l'étude canadienne de Willer les taux de concordances de 25,3% chez les jumeaux monozygotes, de 5,4% chez les jumeaux dizygotes, et de 2,9% chez les frères et sœurs non jumeaux (Willer et al., 2003), ce qui va dans le sens d'une composante génétique dans la pathologie. La SEP n'est pas imputable à un seul gène mais elle résulte de l'association de plusieurs gènes de prédisposition qui sous l'effet de facteurs de milieu (facteurs environnementaux) déclencherait la maladie.

Les premiers gènes impliqués sont ceux du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

La région de l'antigène leucocytaire humain (HLA) de classe II qui est localisée sur le chromosome *6p21* a été identifiée comme le facteur génétique qui influence le plus fortement sur la « susceptibilité » de développer une SEP. L'association entre ce locus et la SEP a été observée sur l'ensemble des populations étudiées. Le lien existe aussi bien chez les patients avec une forme récurrente-rémittente que chez les patients avec une forme progressive.

Une étude sur les allèles *HLA-DRB1* et *HLA-DQB1* et des haplotypes dans une cohorte d'individus afro-américains montre que l'effet de la région du HLA de classe II sur la SEP était attribuable à *HLA-DRB1*. Chez les Européens une sélection positive s'est certainement produite pour ces allèles et l'haplotype étendu *DRB1*15:01-DQB1*06:02*.

Le mécanisme exact par lequel *DRB1* influence la susceptibilité de la SEP reste indéterminé. Il serait en lien avec la fonction physiologique des molécules du HLA dans les différentes voies immunologiques comme la liaison, la présentation d'antigènes et la détermination du répertoire des lymphocytes T. D'autres résultats émergents suggèrent également un rôle de l'allèle *HLA-DRB5* et une influence protectrice des allèles du HLA de classe I (Oksenberg and Baranzini, 2010).

❖ **Le poids de l'épigénétique**

Les travaux du GWAS sur les gènes de susceptibilités, montrent que seulement 25 % de l'héritabilité apparente de la SEP est expliquée par la découverte de certains *loci* et seulement 5 à 8 % du risque total de SEP est expliquée par la composante génétique. Des études récentes ont montré que des mécanismes d'ordre épigénétiques pouvaient contribuer à la physiopathologie (inflammation, démyélinisation et remyélinisation, neurodégénération) de la SEP et expliqueraient une petite partie de l'héritabilité inconnue (Zhou et al., 2014).

L'inflammation processus important dans la physiopathologie de la SEP est régulée en partie par des mécanismes épigénétiques tel que la méthylation.

Dans l'étude de Kumaigai (Kumagai et al., 2012), un tiers des patients atteints de SEP présentent une méthylation anormalement élevée du promoteur de la protéine tyrosine phosphatase SHP-1 (un régulateur négatif de la signalisation pro-inflammatoire). SHP-1 est déficitaire dans les leucocytes chez les patients atteints de SEP et les gènes régulant l'expression de SHP-1 sont surexprimés. L'augmentation de la méthylation du promoteur SHP-1 diminuerait l'expression de SHP-1 et augmenterait l'inflammation médiée par les leucocytes dans la SEP.

❖ **Facteurs cliniques de risque de progression**

Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur clinique, biologique ou d'imagerie fiable qui permettent de connaître la phase évolutive, ni même le pronostic global de l'évolution de la pathologie. Cependant d'un point de vue clinique, grâce à des études de grandes cohortes, des facteurs pronostics ont pu être identifiés : notamment le nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie, le phénotype du premier évènement de la maladie, l'âge au début de la maladie, la survenue d'une phase progressive et le cas échéant le délai de passage en forme progressive. Les patients présentant 3 poussées ou plus dans les deux premières années de maladie atteignent des niveaux de handicap modéré (DSS 6) et sévère (DSS 8) plus rapidement (Antonio Scalfari et al., 2013b). Cette même étude montre que plus le délai entre le début de la maladie et le passage en forme progressive est court et plus le risque d'un handicap important est élevé. L'âge au début de la maladie est associé à l'atteinte du handicap, ainsi plus le début de la maladie est tardif et plus le handicap survient précocement dans l'évolution de la pathologie (Confavreux and Vukusic, 2006b). Cette relation entre âge au début de la maladie et évolution vers le handicap n'est pas linéaire.

L'étude de Ramachandran et al. (Ramachandran et al., 2014) établit une tranche d'âge critique : l'association entre l'âge au début de la maladie et l'aggravation du handicap évalué par le Score de Sévérité de la sclérose en plaque, le *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS), apparaît après la tranche d'âge de 30-35 ans.

❖ **Déficit en vitamine D**

La carence en vitamine D est un facteur de risque associé à différentes maladies auto-immunes dont la SEP, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le diabète, les maladies inflammatoires intestinales. En effet la vitamine D présente un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire. La vitamine D régule l'activation des lymphocytes T par l'intermédiaire des VDRs présents à la surface des macrophages, des lymphocytes T et B. In vitro, la 1,25 dihydroxyvitamine D (forme active de la vitamine D), inhibe la production des cytokines inflammatoires et favorise la différenciation des lymphocytes T régulateurs qui inhibent la prolifération des lymphocytes T effecteurs, ainsi la vitamine D possède un effet anti-inflammatoire (Pierrot-Deseilligny, 2009).

La relation entre l'augmentation de la latitude et la prévalence de la SEP est étudiée depuis longtemps. Il existe un gradient de prévalence de la SEP en fonction de l'éloignement géographique à l'équateur. Cette relation serait directement liée au niveau d'exposition aux UV du soleil : la biosynthèse de la vitamine D résultant de l'intervention des UV, les populations les moins exposées au soleil sont généralement carencées en vitamines D.

Les pays les plus proches de l'équateur qui ont des taux d'ensoleillement plus élevés présentent des taux de prévalence moins importants que les pays de l'hémisphère Nord.

Deux exceptions sont notables :

- Certaines régions de Norvège qui présentent une prévalence relativement faible par rapport à au taux national. L'explication viendrait d'une compensation alimentaire par consommation de poissons riches en vitamine D (Grønlie et al., 2000).
- La Sardaigne qui présente une prévalence anormalement forte, expliquée par une forte composante génétique. (Grimaldi et al., 2007)

❖ **Expositions aux agents infectieux**

La cause infectieuse a très longtemps été suspectée dans la pathogénie de la SEP et après la Seconde Guerre mondiale jusque à la fin des années 1980. Le concept d'auto-immunité post-virale va conduire à de nombreuses recherches sur la piste infectieuse.

Notamment l'implication virale de l'adénovirus, l'influenza, les poliovirus, les myxovirus, et des virus de la famille de l'herpès (virus de la varicelle et du zona (VZV) cytomégalo-virus (CMV) et de l'Epstein-Barr Virus (EBV) ont été recherchés).

Aujourd'hui mis à part un grand nombre de données épidémiologiques, cliniques et immunologiques qui établissent avec constance un lien dans entre l'EBV et SEP, l'implication des divers autres virus recherchés reste controversée.

➤ **l'Epstein-Barr Virus**

L'EBV est un virus de la famille des gamma-herpes virus infectant 90% de la population dans les 10 premières années de vie. La primo infection se fait principalement par contact avec la salive est reste asymptomatique chez l'enfant. Mais la contamination chez l'adolescent et l'adulte va conduire dans 40% des cas à la manifestation clinique appelée mononucléose infectieuse.

La mononucléose infectieuse (MI) est rare dans les pays en voie de développement car la majorité des enfants sont infectés dans la première année de vie à cause principalement des faibles conditions d'hygiène. Dans les pays développés, les jeunes enfants se trouvent moins exposés au EBV. On note une recrudescence de la contamination à l'adolescence et l'âge adulte. Il existe une forte similarité dans l'épidémiologie de la MI et de la SEP en termes d'âge, de distribution géographique, de statut social et économique et ethnicité. Dans les pays développés le risque de SEP serait deux à trois plus élevé chez les individus ayant présenté une MI.

De manière générale, l'infection à l'EBV à n'importe quel âge représente un facteur de risque important de SEP. Une méta analyse sur de multiples études transversales et cas témoins a estimé que le risque de SEP est 15 fois plus élevé chez les patients EBV séropositif que chez les patients EBV-séronégatif (Ascherio and Munger, 2007). Les mécanismes qui sous-tendent le lien entre infection par l'EBV et le risque de SEP restent mal compris et inconstants. L'une des possibilités est que les lymphocytes B infectés par l'EBV s'infiltrent dans le cerveau provoquant une réponse des lymphocytes T cytotoxiques créant des lésions au niveau des tissus. Une étude sur 22 cerveaux de patients atteints de SEP a montré par immunohistochimie et hybridation in situ de transcrit d'ARN EBV, une forte proportion de lymphocytes B ectopiques au niveau des follicules méningés et des lésions récentes de démyélinisation contenant les antigènes EBNA2 et LMP1, non exprimées en temps normal dans les lymphocytes B mémoires infectées par l'EBV (Serafini et al., 2007). Par la suite ces résultats n'ont pas été trouvés de manières constantes. De nombreuses hypothèses suggéreraient des mécanismes en dehors du SNC.

➤ **La théorie hygiéniste.**

En 1966 le concept est introduit par Leibowitz (Leibowitz et al., 1966) et suggère une très forte corrélation entre un sur-risque de SEP et un environnement sanitaire appauvri en pathogènes. Selon cette théorie, l'insalubrité et la précarité des lieux de vie conduit à une surexposition aux virus et parasites qui serait un facteur protecteur contre le développement et l'évolution des maladies auto-immunes, dont la SEP (Magyari et al., 2014).

La plus faible exposition à certains agents infectieux tel que les helminthes, et ce notamment, à la période critique de l'enfance impliquerait une réponse immunologique qualitativement et quantitativement aberrante chez des individus génétiquement prédisposés en dirigeant les acteurs immunitaires vers des éléments du soi dont la gaine de myéline (Wendel-Haga and Celius, 2017).

📖 Cette partie a fait l'objet d'un chapitre de livre publié «Facteurs socio-économiques et le risque de Sclérose En Plaque dans « La sclérose en plaques – Historique, épidémiologie et pathogénie », Elsevier Masson, 2019 (Gilles Defer ; Marc Debouverie, 2019).

Aujourd'hui, à côté de l'implication de la carence en vitamine D et de l'infection au virus Epstein-Barr, le tabagisme et une mauvaise hygiène alimentaire plus importants que dans le passé (excès de sel, sucres, matières grasses) sont des facteurs de risques avérés de certaines maladies fréquentes (pathologies cardiovasculaires, cancers, diabète, etc.). Ces facteurs de risques sont désormais également suspectés de jouer un rôle dans la pathogénie des maladies auto-immunes et inflammatoires et sur le pronostic évolutif de la maladie, incluant la SEP.

❖ Le tabagisme

Les méfaits du tabagisme sur la santé comme sur la qualité de vie ne sont plus à démontrer. Les nombreuses études focalisant sur le lien entre tabac et sclérose en plaques (SEP) n'échappent pas à la démonstration. Le tabagisme apparaît ainsi comme un agent susceptible d'influencer le risque et l'évolution de la maladie. Les mécanismes sous-tendant ces effets négatifs sur la SEP restent, à ce jour imparfaitement identifiés.

➤ Le tabac et risque de SEP

Le tabagisme (actif et passif) est l'un des facteurs environnementaux associés au risque de SEP. La quantité et la durée d'exposition semblent contribuer de façon indépendante à ce risque.

Selon l'ancienneté et les modalités des études (études cas/contrôles, prospectives) l'augmentation du risque de SEP liée au tabagisme a été estimée, dans les 2 sexes, entre 1,3 et 1,8 fois celui des contrôles (Ghadirian et al., 2001; Hedström et al., 2009; Hernán et al., 2005, 2001; Riise et al., 2003). Cette liaison débute dès 5 paquets-années et persiste jusqu'à 5 ans après l'arrêt du tabac. Une méta-analyse publiée en 2011 sur 14 études représentant des données collectées à partir 3052 cas et de 457 619 témoins conclut à une augmentation du risque de SEP d'un facteur 1,5 (RR = 1,52 ; IC95% 1,39-1,66).

Concernant le lien entre tabagisme passif et risque de survenue d'une SEP, il apparaît que le tabagisme parental augmente de façon significative (RR >2) le risque de développer une SEP pédiatrique (début avant 16 ans). Ce risque étant d'autant plus élevé que la durée d'exposition à la fumée de cigarette était longue (Mikaeloff et al., 2007).

L'association entre exposition passive et consommation supérieure à 10 paquets-années multiplie par 3 le risque de développer une SEP (Hedström et al., 2015). Dans la population suédoise de cette étude, 20 % des cas de SEP seraient imputables au tabagisme actif et passif.

L'existence d'une susceptibilité génétique (présence de l'allèle HLA-DRB1*15 et absence de HLA-A*02) serait responsable d'une majoration du risque lié à l'exposition (41% VS 33%).(Hollenbach and Oksenberg, 2015).

➤ **Le tabac et évolution de la SEP, interaction avec les traitements**

Une étude a montré l'impact du tabagisme sur la conversion de la maladie (c'est-à-dire passage du SCI en SEP cliniquement avérée), avec un risque de conversion majoré de 80% chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Di Pauli et al., 2008). La même étude a également révélé un délai de survenue de 2^{ème} poussée significativement plus courte après une première manifestation clinique chez les fumeurs en comparaison des non-fumeurs. Le tabac a également un effet sur la progression du handicap (Sundström et al., 2008). Plusieurs études ont montré une relation entre consommation tabagique et progression de la maladie en particulier le passage en forme secondairement progressive, (Riise et al., 2003; Healy et al., 2009; Pittas et al., 2009; Sundström et al., 2008; Zivadinov et al., 2009). dont le risque augmente significativement au-delà de 10 cigarettes par jour (HR = 2,43 ; IC95% : 1,28-4,6 ; p = 0,007) (Roudbari et al., 2013). D'autres études, combinant à la fois un suivi clinique et un suivi radiologique, ont également démontré que la progression de la maladie augmente avec le cumul du nombre de paquets-années. L'EDSS et la charge lésionnelle à l'inclusion sont par ailleurs plus élevée, chez les fumeurs en comparaison des ex-fumeurs ou des non-fumeurs. L'activité radiologique évaluée au travers d'autres marqueurs (lésions positives au gadolinium, atrophie du parenchyme cérébral) est également majorée chez les fumeurs (Pittas et al., 2009; Zivadinov et al., 2009).

La précocité du tabagisme actif avant l'âge de 15 ans serait un facteur de risque du développement d'une forme primaire progressive en comparaison des non-fumeurs ou des fumeurs ayant débuté plus tardivement (Sundström et al., 2008).

La consommation de tabac aurait également un impact sur l'efficacité des traitements de fond. Ainsi Peterson et al. (Petersen et al., 2018) ont rapporté, chez des patients traités par interférons bêta (IFN-β), un taux de poussées majoré de 20 % chez les patients SEP fumeurs comparativement aux non-fumeurs. L'augmentation du risque est associée quantitativement à la consommation de tabac. Par ailleurs les fumeurs présentaient un risque 2 fois plus important de développer des anticorps neutralisants de l'IFN-β (OR = 1,9 ; IC95% 1,3-2,8). Les mécanismes sous-tendant cette augmentation du risque font appel à des modifications post-traductionnelles des molécules d'IFN-β les rendant plus immunogènes. Une autre hypothèse serait liée au fait que le tabac favorise des modifications post-traductionnelles qui rendent plus immunogènes les antigènes du soi (Hedström et al., 2014).

Un impact du tabac sur la mortalité, a également été rapporté par Manouchehrinia (Manouchehrinia et al., 2014) : les patients SEP fumeurs ont une espérance de vie réduite de 10 ans comparée aux patients non-fumeurs. Le risque de surmortalité était 4 fois plus élevé pour les personnes atteintes de SEP tabagique comparativement à la population générale (SMR = 3,83 ; IC95% 2,71-5,42), alors qu'il n'y avait pas de sur-risque chez les personnes atteintes de SEP non-fumeurs ou ex-fumeurs. Cette donnée reste à ce jour largement débattue.

En complément de ses effets sur la progression de la maladie, le tabac a un impact délétère sur la qualité de vie. Ainsi les scores de qualité de vie calculés dans le cadre du registre North American Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) étaient significativement plus faibles chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Briggs et al., 2015).

Si le tabac est clairement établi comme étant un risque de progression, il est légitime de s'interroger sur un effet réversible de l'arrêt du tabac sur ce risque. Une étude cas-témoins transversale sur plus de 700 patients a interrogé cette question autour du passage en forme en forme SP confirmée (Ramanujam et al. 2015). Elle établit que le fait de continuer à fumer après le diagnostic de SEP est significativement lié à une diminution du temps de conversion en forme SP de 4,7 % pour chaque année supplémentaire de tabagisme. Le temps médian de conversion des ex-fumeurs ayant arrêté après le diagnostic est prolongé de 8 ans au regard des patients toujours tabagiques (Ramanujam et al., 2015). L'effet bénéfique de l'arrêt du tabac sur la progression de la maladie a été confirmé par l'étude de Tanasescu et al. (2018) qui ont montré que 10 années d'arrêt complet du tabac permettaient une réduction du risque d'atteindre EDSS 4 et EDSS 6 de respectivement 33 % et 26 % par rapport aux patients SEP toujours dépendants au tabac.

▪ **Les liens entre tabac et SEP : mécanismes impliqués**

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer les liens entre SEP et tabac (Jafari and Hintzen, 2011). (cf. **Figure 4478 page 78**)

De manière générale, la fumée de cigarette induit des effets pro-inflammatoires systémiques consécutifs au passage des substances actives des voies aériennes au compartiment sanguin (Baron et al., 1990; Kannel et al., 1987; Moszczyński et al., 2001; Petitti and Kipp, 1986; Robbins et al., 2004; Tracy et al., 1997). La fumée de cigarette contient plus de 4 500 composants potentiellement toxiques dont la nicotine, le monoxyde de carbone ou les dérivés cyaniques. Des études suggèrent un rôle direct de ces composés moléculaires sur le SNC (Encinas et al., 2005; Hans et al., 1993; Mitrovic et al., 1996; Philbrick et al., 1979; Rejdak et al., 2004; Smith et al., 1999).

Cependant, le tabac, du fait de ses propriétés immunotoxiques, a été incriminé dans la survenue d'autres maladies auto-immunes (Costenbader and Karlson, 2006). Des hypothèses

basées sur des mécanismes épigénétiques suggèrent que les composés de la fumée de cigarette induisent une activation des cellules pro-inflammatoires au niveau pulmonaire et/ou une surexpression d'enzymes de la citrullinisation à l'origine de modifications post-traductionnelles de protéines du soi devenant ainsi immunogènes (Lugli et al., 2015; Makrygiannakis et al., 2008). Ce mécanisme décrit dans dans la polyarthrite rhumatoïde provoquerait également des réponses auto-immunes potentielles ciblant les antigènes du SNC (Hedström et al., 2011).

Une étude a montré que chez des fumeurs suédois (Hedström et al., 2009), il existait une augmentation du risque de survenue de SEP qui n'était pas retrouvée chez les sujets prenant du tabac à priser (inhalation par voie nasale). Ceci suggère que les effets liés au tabac viennent certainement de l'irritation des poumons ou des infections respiratoires qui elles aussi augmentent le risque de survenue de SEP. En effet, fumer peut augmenter le risque d'infection des voies respiratoires supérieures comme par exemple celle provoquée par Chlamydia Pneumoniae, agent infectieux également impliqué dans la pathogénie de la SEP (Karvonen et al., 1994; Munger et al., 2013).

Fumée inhalée:

- Stimule la prolifération et l'activation des neutrophiles, des monocytes et des macrophages
- Augmente les leucocytes dans le sang périphérique et de certains marqueurs d'inflammation comme les protéines C réactives, les interleukines 6 et le fibrinogène
- Conduit à des dysfonctionnements des cellules T et une diminution des cellules Natural-Killer
- Induit des déficiences de l'immunité cellulaire et humorale
- Possède des effets anti-oestrogéniques affectant la balance Th1/Th2 et modifiant les effets pro/anti-inflammatoires

Nicotine :

- Modifie la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- Favorise l'infiltration des lymphocytes vers le tissu cérébral et les composés toxiques ciblant la myéline
- Stimulerait également la production de NO endogène susceptible d'être impliqué dans la pathogenèse de la SEP

Dérivés cyaniques (acides cyaniques et thiocyanate):

- Entraîne une démyélinisation du SNC chez l'animal

Monoxyde d'azote

- Induit une dégénérescence axonale (les oligodendrocytes étant particulièrement sensibles au NO)
- Bloque la conduction des axones démyélinisés

Figure 44 : Effets inflammatoires de la fumée de tabac inhalée et propriétés neurotoxiques des composés du tabac.

L'ensemble de ces données concourt donc à démontrer que le tabac a un effet délétère sur le risque de développer une SEP et sur la progression de la maladie. Ainsi, le sevrage tabagique chez les patients atteints de SEP devrait être encouragé afin d'éliminer un facteur de risque avéré de développement et de progression de cette maladie mais aussi afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP.

➤ **La surconsommation de sel**

Des études dans des modèles d' Encéphalites Autoimmunes Expérimentales (EAE) murins montrent que le chlorure de sodium NaCl ajouté à la ration habituelle des souris, entraîne une aggravation significative de l'encéphalopathie accompagnée par une augmentation des lymphocytes Th17 (Kleinewietfeld et al., 2013). L'OMS estime qu'une consommation de plus de 2g de sodium par jour (soit un équivalent de 5g de sel par jour) serait à l'origine de 1,65 million de décès prématurés de cause cardiovasculaire, alors même que la consommation moyenne mondiale est estimée entre 9 à 12 g par jour. Une surconsommation de sel a également été associée à une augmentation de l'incidence de certains cancers digestifs. Au total 2,5 millions de décès pourraient être évités chaque année si la consommation était réduite au niveau recommandé de moins de 2 g par jour (World Health Organization(Who), 2016).

Plus récemment, la surconsommation de sel a été incriminée dans l'augmentation des maladies auto-immunes et inflammatoires (SEP, polyarthrite rhumatoïde, maladies intestinales inflammatoires) ces cinquante dernières années (Sharif et al., 2018). L'effet délétère de cet apport en sodium serait en rapport avec une stimulation de la réponse des lymphocytes T pro-inflammatoires et des macrophages, associée à une réponse immunitaire excessive (Hucke et al., 2016).

Dans la SEP Farez et al. (Farez et al., 2015) ont mis en évidence à partir de deux petites cohortes de patients atteints de SEP-RR, suivis pendant deux ans, une corrélation positive entre une exacerbation clinique (apparition de nouveaux symptômes cliniques ou aggravation des symptômes pré-existants sur plus de 48 h) et un apport trop élevé de chlorure de sodium. Le rapport de taux d'incidence d'exacerbation clinique était respectivement de 2,75 et 3,95 fois plus élevé pour les patients ayant un apport compris entre 2 et 4,8 g et un apport supérieur à 4,8 g de sodium par rapport à ceux ayant un apport inférieur à 2 g recommandé par l'OMS, et ce après ajustement sur l'âge, le sexe, la durée de la maladie, le profil tabagique, le taux de vitamine D, l'indice de masse corporelle, et le DMT.

Dans cette étude, l'activité radiologique (charge lésionnelle en T2 et combinaison des nouvelles lésions gadolinium et lésions T2 élargies) était également augmentée dans la même proportion que l'activité clinique selon le niveau de consommation de sel.

➤ **L'obésité, la surcharge pondérale et activité physique**

L'augmentation épidémique de l'obésité sur le plan mondial touchant plus particulièrement les pays occidentaux est devenue un enjeu de santé publique.

L'obésité définie par l'OMS comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé » est reconnue comme un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires et des troubles métaboliques.

Les connaissances actuelles vont également dans le sens d'une association entre obésité ou surpoids au cours de la vie et d'un risque accru de développer une SEP. Dès l'enfance, l'augmentation d'une unité d'un indice de masse corporel (IMC) entre l'âge de 7 et 13 ans est liée à chaque âge à une augmentation du risque de développer une SEP. L'existence d'un IMC élevé à très élevé dans le jeune âge serait indépendamment associé au risque de SEP et du CIS pédiatrique (Munger et al., 2013).

L'association entre IMC élevé à l'adolescence et au début de la vie adulte et un risque de développer une SEP est retrouvée dans plusieurs études cas-témoins ou études de cohortes (Hedström et al., 2016, 2012; Kavak et al., 2015) ; un IMC supérieur à 27 kg/m² multipliant par 2,2 fois ce risque vis-à-vis des personnes ayant un IMC normal (entre 18,5 et 21 kg/m²) et par 1,4 comparativement aux personnes dont l'IMC était compris entre 25 et 27 kg/m².

Concernant l'impact d'une surcharge pondérale sur le devenir des patients une fois la SEP cliniquement définie, peu d'études ont été réalisées à notre connaissance. Contrairement à ce qui a été observé pour la population générale dans laquelle une augmentation du poids est liée à l'âge, cette tendance paraît faible chez les sujets atteints de SEP (Bove et al., 2016). Après le début de la maladie, les sujets atteints de SEP voient généralement leur poids se stabiliser. Chez les femmes, une association positive est retrouvée statistiquement entre l'IMC et l'augmentation du score EDSS, suggérant une installation plus rapide du handicap chez les patientes en surpoids.

L'obésité ou le surpoids pourrait modifier la réponse thérapeutique à l'IFN- β , l'activité clinique et radiologique (nouvelles lésions T2 et/ou T1 Gd+ visible à l'IRM et nouvelles poussées) étant plus importante chez ces patients comparativement aux patients ayant un IMC normal (IMC inférieur à 25 kg/m²) (Kvistad et al., 2015). A contrario, la proportion de patients se trouvant en l'état d'absence de preuve d'activité de la maladie (NEDA) est plus élevée chez les patients qui ont un poids normal.

En complément d'une alimentation équilibrée, l'activité physique permet non seulement de lutter efficacement contre l'obésité et possède de surcroît des effets immunomodulateurs avérés. En effet, un IMC élevé et un faible niveau d'exercice physique sont indépendamment associés avec une augmentation du risque de développer une SEP chez les hommes (Cortese et al., 2017).

Ainsi dans l'étude cas-témoins multinationale sur les facteurs de risques environnementaux de la SEP (EnvIMS) (Magalhaes et al., 2015) , une activité physique intense de plus de 3 heures par semaine était associée à une diminution significative du risque après ajustement sur le sexe et l'âge (OR = 0,74 ; IC95%: 0,63-0,87) en comparaison avec une activité physique intense moins fréquente (Wesnes et al., 2015).

Le bénéfice d'une activité physique sur la réduction du handicap dans la SEP n'est pas encore clairement établi. La question reste ouverte sur le fait que l'activité physique ait une action favorable directe sur les déficiences engendrées par la SEP ou si le bénéfice serait plutôt indirect en s'opposant aux effets négatifs de la sédentarité imputable ou non à la maladie. La difficulté du sens de la relation représente une autre problématique, est-ce le manque ou la diminution de l'activité physique qui est liée à l'aggravation de la maladie ou au contraire la maladie qui met un frein à l'activité physique (Motl and McAuley, 2011) ?

En tout état de cause, une activité physique régulière adaptée à chaque patient est à encourager aux vues de ses effets certains sur le contrôle du poids, l'amélioration de la qualité de vie et le maintien d'un lien social.

On retiendra qu'une récente méta-analyse de Belbassis en 2015, montre que parmi les facteurs environnementaux évoqués ci-dessus seul le tabac et l'exposition au virus Epstein-Barr seraient véritablement associés au risque de développer une SEP (Belbassis et al., 2015).

Dans ce chapitre, sont présentés de manière non exhaustive, différents facteurs modifiables dont les connaissances sont les plus documentées à ce jour et pour lesquels l'association avec le risque et/ou le pronostic de SEP est établi. La grande majorité de ces études n'incluent pas d'analyses ajustées sur les déterminants socio-économiques. Il est reconnu que les facteurs environnementaux sont souvent corrélés à l'environnement social des populations et que cet environnement au sens large impact fortement sur la santé des individus. Il est clairement établi que les populations les plus précaires sont plus exposés à ces facteurs de risques (Cubbin et al., 2006; Pampel and Rogers, 2004; Puolakka et al., 2018))

Les déterminants socio-économiques sont étroitement liés à des facteurs géographiques, à l'environnement socio-éducatif et aux facteurs de risques évitables. L'ensemble de ces facteurs ont des répercussions non négligeables sur la santé des patients (Chen and Miller, 2013). De même, il est démontré que les déterminants socio-économiques influencent différents indicateurs de santé comme l'occurrence, l'accès aux soins et même la mortalité dans de nombreuses maladies chroniques, notamment les pathologies cancéreuses, cardiovasculaires et infectieuses (Agardh et al., 2011; Beltran et al., 2011; Bryere et al., 2014; Kamphuis et al., 2012; Loucks et al., 2009; Qian et al., 2014) (cf Figure 45. Page 82)

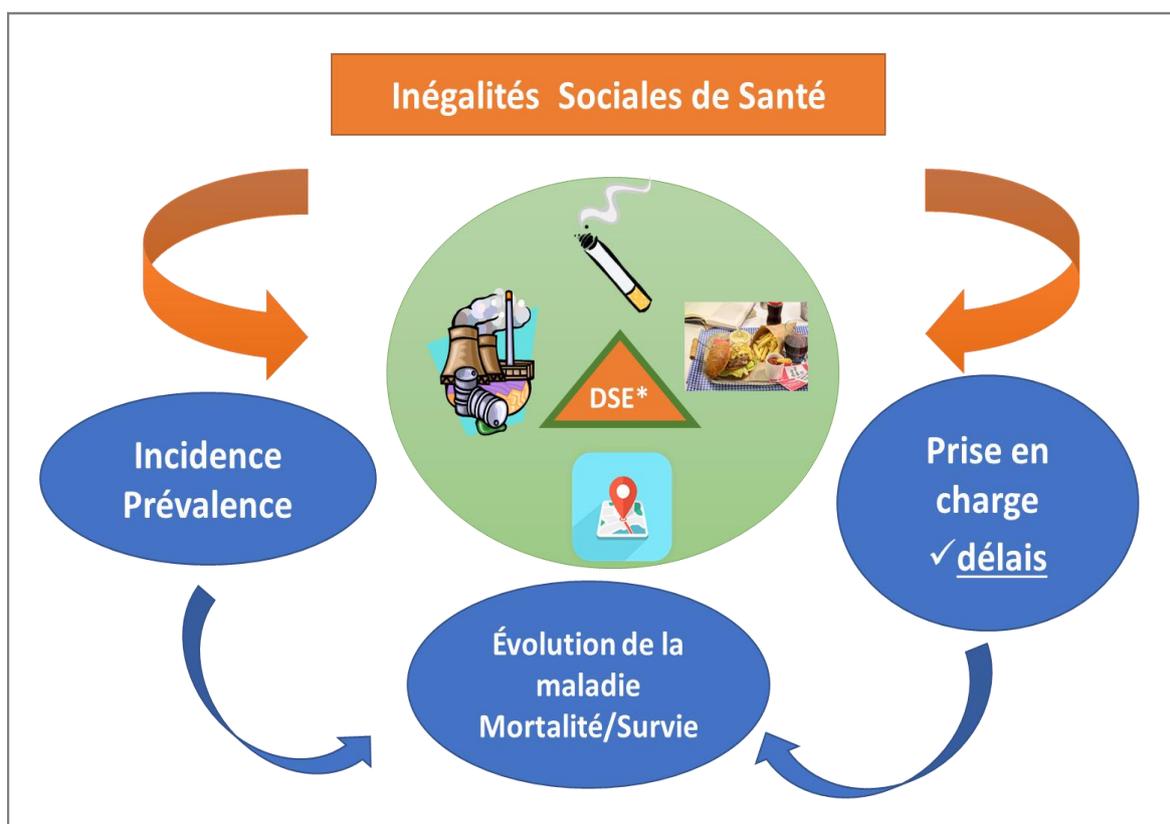


Figure 45 : Influence des déterminants socio-économiques sur plusieurs indicateurs de santé et interactions avec les autres facteurs économiques
DES* : Déterminants socio-économiques.

1.7 PUBLICATION DE THÈSE N°1

Chapitre 2. Épidémiologie, environnement et génétique dans la sclérose en plaques

63

30

2.2.3 Facteurs environnementaux évitables impliqués dans le risque et le pronostic de la SEP

st0160

F. Calocer, P. Branger, G. Defer p0595

Introduction

st0165

À côté des facteurs de risques génétiques mis en évidence depuis plusieurs années, l'implication de divers facteurs environnementaux sur le risque

ISBN: 978-2-294-71420-7; PII: B978-2-294-71420-7.00002-1; Auteur: DEFER471420; Document ID: 00002; Chapitre ID: c0010

C0010.indd 63

06/05/19 11:38 AM

de développer une sclérose en plaques et sur le pronostic évolutif de la maladie est désormais une évidence.

- p0605 Aujourd'hui, à côté de l'implication de la carence en vitamine D et de l'infection au virus Epstein-Barr (voir « 2.2.1. Soleil, vitamine D et sclérose en plaques » et « 2.2.2. Agents infectieux et sclérose en plaques ») les habitudes alimentaires et l'hygiène de vie des pays occidentaux intègrent des excès de sel, sucres, matières grasses plus importants que dans le passé et sont devenus des facteurs de risques avérés pour certaines maladies (pathologies cardiovasculaires, cancers, diabète, etc.). Ils sont désormais également suspectés de nombreuses autres maladies dont les maladies auto-immunes et inflammatoires incluant la SEP.

st0170 **Tabac**

- p0610 Les méfaits du tabagisme sur la santé comme sur la qualité de vie ne sont plus à démontrer. Les nombreuses études focalisant sur le lien entre tabac et sclérose en plaques (SEP) n'échappent pas à la démonstration. En effet, c'est le seul facteur de risque environnemental, avec l'infection au virus Epstein-Barr, qui a montré une association concrète avec la SEP [1]. Le tabagisme apparaît ainsi comme un agent susceptible de favoriser le passage du syndrome cliniquement isolé (SCI) en SEP cliniquement avérée et la progression de la maladie. Les mécanismes sous-tendant ces effets négatifs sur la SEP relèvent de mécanismes complexes, à ce jour encore imparfaitement identifiés.

st0175 **Tabac et risque de SEP**

- p0615 Le tabagisme (actif et passif) est reconnu comme l'un des facteurs environnementaux fortement associés au risque de SEP. La quantité et la durée d'exposition semblent contribuer de façon indépendante à ce risque : le fait de fumer seulement quelques cigarettes par jour sur une longue période suffit à augmenter le risque de développer une SEP.

- p0620 Ghadirian *et al.* (2001) ont comparé la consommation de tabac chez 197 patients *versus* 202 sujets contrôles, au cours de l'année précédant

la survenue de la maladie. Il est clairement apparu que le risque de survenue de SEP est 1,6 fois plus élevé chez les patients fumeurs en comparaison des non-fumeurs ($OR^1 = 1,6$; $IC95\% : 1,0-2,4$). De plus, ce risque est d'autant plus élevé que la consommation de tabac est importante, en particulier chez les gros fumeurs de plus de 40 cigarettes par jour ($OR = 5,5$; $IC95\% : 1,7-17,8$) [2]. De manière concordante, une étude prospective menée sur deux cohortes d'infirmières américaines a également démontré une augmentation significative du risque de survenue de la SEP. Ce risque relatif est 60 % plus élevé chez les fumeuses que chez les non-fumeuses ($RR^2 = 1,6$; $IC95\% : 1,2-2,1$) et s'accroît avec la durée et l'importance de la consommation de tabac quantifiée en paquets-années [3]. À partir d'une population générale de 22 312 individus dans laquelle 87 cas de SEP ont été recensés, Riise *et al.* (2003) [4] ont estimé que le risque de développer une SEP était augmenté de près d'un facteur 2 dans la population de fumeurs ($RR = 1,81$; $IC95\% : 1,1-2,9$). En comparant 201 patients SEP à 1 913 contrôles, Hernan *et al.* (2005) ont, quant à eux, évalué un risque de survenue de la maladie majoré de 30 % dans le groupe des fumeurs ($OR = 1,3$; $IC95\% : 1,0-1,7$) [5]. En 2009, une nouvelle étude corrobore ces données plus anciennes et confirme un risque augmenté de 40 % chez les fumeuses ($OR = 1,4$; $IC95\% : 1,2-1,7$), de 80 % chez les fumeurs ($OR = 1,8$; $IC95\% : 1,3-2,5$), le tout corrélé à la dose cumulée en paquets-années [6]. Cette liaison débute dès 5 paquets-années et persiste jusqu'à 5 ans après l'arrêt du tabac. Ces auteurs soulignent également que la consommation de tabac à priser, pendant 15 ans ou plus, ne modifie pas, voire diminue au contraire le risque de survenue de SEP ($OR = 0,3$; $IC95\% : 0,1-0,8$). Enfin une méta-analyse publiée en 2011 sur 14 études représentant des données collectées à partir 3052 cas et de 457 619 témoins conclut à un risque de SEP augmenté d'un facteur 1,5 ($RR = 1,52$; $IC95\% 1,39-1,66$).

Concernant le lien entre tabagisme passif et p0625 déclenchement d'une SEP, il apparaît que le tabagisme parental augmente le risque de développer une SEP pédiatrique (début avant 16 ans). En

effet, Mikaeloff *et al.* ont montré que le risque de SEP serait multiplié par deux chez l'enfant de moins de 16 ans exposé à un tabagisme passif (RR = 2,12 ; IC95 % : 1,43-3,15) [7]. Cette étude menée par une équipe française démontre de surcroît que le risque d'apparition de la SEP s'élève d'autant plus que la durée d'exposition à la fumée de cigarette est importante.

p0630 Les sujets qui ont fumé plus de 10 paquets-années et qui ont été exposés au tabagisme passif ont un risque de développer une SEP multiplié par 3 comparativement aux patients ne reportant aucune exposition préalable avant le début du tabagisme [8]. À l'échelle de cette population suédoise, 20 % des cas de SEP seraient imputables au tabagisme actif et passif. Parmi les fumeurs, le tabagisme actif était responsable de 33 % des SEP et parmi les non-fumeurs exposés au tabagisme passif, 12 % des cas étaient attribuables au tabagisme passif. Chez les sujets présentant une susceptibilité génétique (porteur de l'allèle HLA-DRB1*15 et absence de HLA-A*02) ; 41 % des cas étaient attribuables à l'exposition au tabac.

à clairement affirmer ce lien [4,10]. Plusieurs études s'accordent pour montrer un passage plus précoce de la maladie dans sa phase secondairement progressive [10-13]. En effet fumer plus de 10 cigarettes par jour augmente significativement le risque de développer une forme secondairement progressive (SP) (HR = 2,43 ; IC95 % : 1,28-4,6 ; p = 0,007) [14]. Les études de Pittas *et al.* (2009) [13] et Zivadinov *et al.* [11] en combinant à la fois un suivi clinique et un suivi radiologique ont démontré que la progression de la maladie augmente avec le cumul du nombre de paquets-années. Ces auteurs ont constaté que les scores EDSS initiaux ainsi que la charge lésionnelle étaient plus élevés chez les fumeurs en comparaison des ex-fumeurs ou des non-fumeurs. En effet les mesures quantitatives par IRM révèlent des augmentations significatives du nombre de lésions positives au gadolinium et du nombre d'hypersignaux en T2 et en T1. De plus, chez les fumeurs l'atrophie du parenchyme cérébral est significativement plus marquée que chez les non-fumeurs.

st0180 **Tabac et évolution de la SEP, interaction avec les traitements**

p0635 Depuis peu, on connaît mieux l'impact du tabagisme sur la conversion de la maladie (c'est-à-dire passage du SCI en SEP cliniquement avérée), sur sa progression et celle du handicap, ou encore sur l'évolution de la charge lésionnelle grâce à des études focalisant leur intérêt sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Di Pauli *et al.* (2008) ont suivi durant près de 3 ans, 129 patients atteints d'un SCI et ont établi que le risque relatif de conversion en une forme cliniquement avérée de SEP est 1,8 fois plus élevé chez les fumeurs en comparaison des non-fumeurs (HR³ = 1,83 ; IC95 % : 1,17-2,84) [9]. Ces patients ont également présenté un délai de survenue de 2^e poussée significativement plus courte après une première manifestation de la maladie en comparaison des non-fumeurs.

p0640 À l'exception d'une étude discordante écartant tout lien entre la consommation tabagique et la progression de la maladie [9], l'essentiel des données de la littérature tend au contraire

En ce qui concerne la forme initiale phénotypique, Sundström *et al.* (2008) [10] ont mis en évidence, à partir d'une cohorte de 122 patients, que les fumeurs précoces (début avant l'âge de 15 ans) sont significativement plus prédisposés à une forme primairement progressive de la maladie en comparaison des non-fumeurs ou des fumeurs ayant débuté plus tardivement.

Parallèlement, de récentes études montrent que l'efficacité des traitements de fond est modulée par le tabagisme. En effet selon Peterson *et al.* [15] le taux des poussées est 20 % plus important chez les patients SEP fumeurs que chez les patients SEP non-fumeurs ; les deux groupes étant traités par interférons bêta (IFN-β). L'augmentation du risque est associée quantitativement à la consommation de tabac. Chaque paquet par jour supplémentaire pendant le temps d'exposition à l'IFN-β augmente le nombre de poussées de 27 %. En comparaison des non-fumeurs, les fumeurs présentent un risque 2 fois plus important de développer des anticorps neutralisant l'IFN-β (OR = 1,9 ; IC95 % 1,3-2,8). Hedström *et al.* [16] ont proposé deux mécanismes pour expliquer cette augmentation de risque. La première

par des modifications post-traductionnelles des molécules d'IFN- β qui les rendent plus immunogènes, provoquant une réponse des cellules T aidant ainsi les cellules B à produire des anticorps neutralisant l'IFN- β . La seconde hypothèse, plus solide sur le plan biologique, vient de l'activité pro-inflammatoire du tabac au niveau pulmonaire qui conduirait à une activation cellulaire et des modifications post-traductionnelles peptidiques modifiant l'antigénicité des acteurs immuns.

p0655 Concernant l'impact du tabac sur la mortalité, les travaux de Manouchehrinia *et al.* (2015) [17] montrent que les patients SEP fumeurs ont une espérance de vie réduite de 10 ans comparée aux patients non-fumeurs. Le risque de surmortalité par rapport à la population générale est significativement 4 fois plus élevé pour les personnes atteintes de SEP tabagique (SMR⁴ = 3,83 ; IC95 % 2,71-5,42). Alors que ce risque de surmortalité ne semblait pas être retrouvé chez les personnes atteintes de SEP non-fumeurs ou les ex-fumeurs, ce qui reste encore largement débattu.

p0660 En synergie de ses effets sur la progression de la maladie, il s'avère que le tabac a un impact délétère sur la qualité de vie. Les scores de qualité de vie calculés dans le cadre du registre *North American Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS)* étaient significativement plus faibles chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [18].

p0665 Si le tabac est clairement établi comme étant un risque de progression, il est légitime de s'interroger sur un effet réversible de l'arrêt du tabac sur ce risque. La première étude qui s'est intéressée à cette question est l'étude transversale de Ramanujam *et al.* 2015 réalisée à partir de 728 patients SEP fumeurs dont 216 patients avec un passage en forme SP confirmée. Elle établit que le fait de continuer à fumer après le diagnostic de SEP est significativement lié à une diminution du temps de conversion en forme SP de 4,7 % pour chaque année supplémentaire de tabagisme. Le temps médian de conversion des ex-fumeurs ayant arrêté après le diagnostic est prolongé de 8 ans au regard des patients toujours tabagiques [19]. L'effet bénéfique de l'arrêt du tabac sur la progression de la maladie se confirme par les résultats de Tanasescu *et al.* 2018 qui mettent en évidence que 10 années d'arrêt complet du tabac

correspondent à une diminution du risque d'atteindre un EDSS 4 et un EDSS 6 de respectivement 33 % et 26 % par rapport aux patients SEP toujours dépendants au tabac [20].

L'ensemble de ces données concourt donc à p0670 démontrer que le tabac a un effet délétère sur la progression de la SEP, étayé tant de manière clinique que radiologique. Ainsi, le sevrage tabagique chez les patients atteints de SEP devrait être encouragé afin d'éliminer un facteur de risque avéré de développement et de progression de cette maladie mais aussi afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP.

Liens entre tabac et SEP : mécanismes impliqués

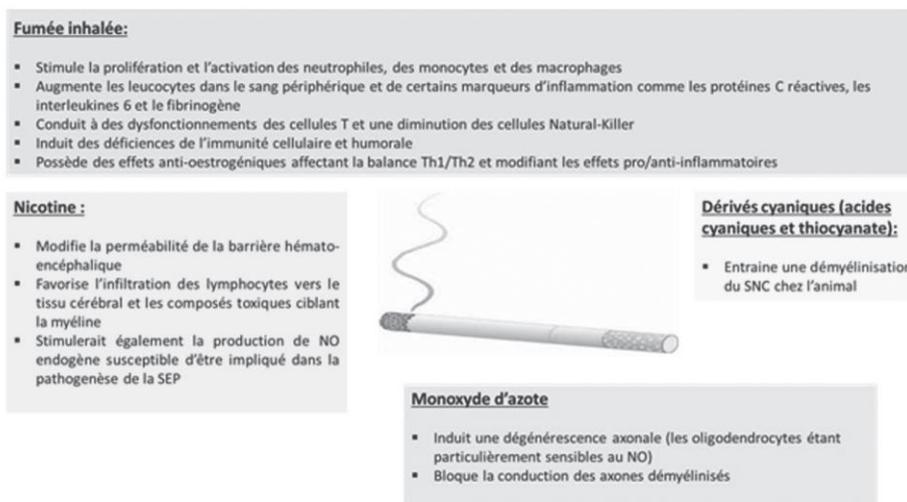
st0185

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour p0675 expliquer les liens entre SEP et tabac [21].

De manière générale, la fumée de cigarette p0680 induit des effets pro-inflammatoires systémiques consécutifs au passage des substances actives des voies aériennes au compartiment sanguin [22-27]. La fumée de cigarette contient plus de 4 500 composés potentiellement toxiques dont la nicotine, le monoxyde de carbone ou les dérivés cyaniques. Des études suggèrent un rôle direct de ces composés moléculaires du tabac sur le SNC (voir figure 2.6, voir aussi le cahier couleur) [29-34].

Cependant, le tabac, de par ses propriétés p0685 immunotoxiques, a été incriminé dans la survenue d'autres maladies auto-immunes [35]. Des hypothèses basées sur des mécanismes épigénétiques suggèrent que les composés de la fumée de cigarette induisent une activation des cellules pro-inflammatoires au niveau pulmonaire et/ou des modifications post-traductionnelles de protéines interférant avec la tolérance au soi comme la citrullinisation d'enzymes incriminée dans la polyarthrite rhumatoïde [36,37]. Ce même type de mécanismes provoquerait des réponses auto-immunes potentielles ciblant les antigènes du SNC (Hedstrom, 2011) [28].

Une étude a montré que chez des fumeurs p0690 suédois [6], il existait une augmentation du risque de survenue de SEP qui n'était pas retrouvée chez les sujets prenant du tabac à priser (inhalation par



f0035 **Figure 2.6.** Effets inflammatoires de la fumée de tabac inhalée et propriétés neurotoxiques des composés du tabac.
Q2 Source : Floriane Calocer

voie nasale). Cela suggère que les effets liés au tabac viennent plutôt de l'irritation des poumons ou de l'augmentation de l'incidence des infections respiratoires qui elles aussi augmentent le risque de survenue de SEP, comme cela a déjà été suggéré. En effet, fumer peut augmenter le risque d'infection des voies respiratoires supérieures comme par exemple celle provoquée par *Chlamydia Pneumoniae*, agent infectieux également impliqué dans la pathogénie de la SEP [38,39].

st0190 Surconsommation de sel

p0695 En se basant sur les connaissances actuelles concernant la consommation de sel et les risques pour la santé notamment l'augmentation de la pression artérielle et la mortalité cardiovasculaire, il est estimé qu'une consommation de plus de 2 g de sodium par jour (soit un équivalent de 5 g de sel par jour) serait à l'origine de 1,65 million de décès prématurés de cause cardiovasculaire. Or la consommation moyenne est estimée entre 9 à 12 g par jour. Une surconsommation de sel est également associée à une augmentation de l'incidence

de certains cancers digestifs. L'OMS estime qu'au total 2,5 millions de décès pourraient être évités chaque année si la consommation était réduite au niveau recommandé de moins de 2 g par jour [40].

Plus récemment, la surconsommation de sel a p0700 été incriminée dans l'augmentation des maladies auto-immunes et inflammatoires (SEP, polyarthrite rhumatoïde, maladies intestinales inflammatoires) ces cinquante dernières années.

Des études chez des modèles EAE murins p0705 montrent que du sel de cuisine ajouté à la ration habituelle des souris, entraîne une aggravation significative de l'encéphalopathie accompagnée par une augmentation des cellules Th17.

Chez l'homme, les récents travaux de Farez p0710 *et al.* [41] ont mis en évidence à partir de deux cohortes de 70 et 52 patients atteints de SEP-RR, suivis pendant deux ans, une corrélation positive et significative entre une exacerbation clinique (apparition de nouveaux symptômes cliniques ou aggravation des symptômes pré-existants sur plus de 48 h) et un apport trop élevé de sel (chlorure de sodium). Le rapport de taux d'incidence d'exacerbation clinique est respectivement de 2,75 et

3,95 fois plus élevé pour les patients ayant un apport compris entre 2 et 4,8 g et un apport supérieur à 4,8 g de sodium par rapport à ceux ayant un apport inférieur à 2 g recommandé par l’OMS. Et ce après ajustement sur l’âge, le sexe, la durée de la maladie, le profil tabagique, le taux de vitamine D, l’indice de masse corporelle, et le traitement de fond.

p0715 Une autre corrélation significative issue de la même étude concerne l’activité radiologique de la maladie définie par la charge lésionnelle en T2 et la combinaison des nouvelles lésions gadolinium et des lésions T2 élargies). Le rapport de taux d’incidence d’activité radiologique est respectivement 2,86 et 3,42 fois plus élevé pour les patients ayant un apport compris entre 2 et 4,8 g et un apport supérieur à 4,8 g de sodium par rapport à ceux ayant un apport inférieur à 2 g recommandé par l’OMS. Et ce après ajustement sur les mêmes facteurs pronostics que ceux utilisés pour l’exacerbation clinique. Un apport alimentaire élevé de sodium est responsable d’une aggravation de la maladie chez des modèles animaux EAE en potentialisant la réponse inflammatoire des cellules T.

p0720 L’effet délétère d’un apport en sodium a été retrouvé chez l’humain avec une action sur les cellules T régulatrices. L’augmentation du taux de chlorure de sodium stimule la réponse des cellules T pro-inflammatoires et des macrophages qui est associée à une réponse immunitaire excessive [42]. Le chlorure de sodium administré stimule la voie de signalisation p-38 des lymphocytes T CD4, ce qui stimule la différenciation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes Th17 par l’activation des facteurs de transcriptions NFAT5 et SGK1. Au niveau des macrophages, le NaCl active la voie des MAPK, ce qui amplifie la production de cytokines pro-inflammatoires et d’oxyde nitrique. De plus les macrophages traités *in vitro* par du NaCl produisent des chimiokines et de l’IL-1b qui contribuent à augmenter la réponse des Th17. Les cellules endothéliales qui se trouvent en contact étroit avec du sodium plasmatique sont activées en réponse à l’augmentation du taux de NaCl. Cette activation va entraîner des mécanismes qui facilitent l’adhésion des leucocytes et leur migration jusqu’au tissu cible.

Obésité, surcharge pondérale et activité physique

st0195

L’augmentation épidémique de l’obésité sur le plan mondial touchant plus particulièrement les pays occidentaux est devenue un enjeu de santé publique. L’obésité définie par l’OMS comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé » est reconnue comme un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires et des troubles métaboliques.

p0725

Les connaissances actuelles vont également dans le sens d’une association entre obésité ou surpoids au cours de la vie et d’un risque accru de développer une SEP. Dès l’enfance être en surpoids représente un risque non négligeable de développer une SEP. L’augmentation d’une unité d’un indice de masse corporelle (IMC) entre l’âge de 7 et 13 ans est liée à chaque âge à une augmentation du risque de développer une SEP. L’effet d’un IMC élevé à très élevé dans le jeune âge aurait une répercussion précoce sur le risque de SEP, il serait indépendamment associé au risque de SEP et du Syndrome cliniquement isolés pédiatrique [43].

p0730

L’association entre IMC élevé à l’adolescence et au début de la vie adulte et un risque de développer une SEP est retrouvée dans plusieurs études cas-témoins ou études de cohortes [44-46]. En effet selon l’étude d’Hedström *et al.* [44] les sujets dont l’IMC était supérieur à 27 kg/m² présentaient un risque significativement 2,2 fois plus élevé de développer une SEP comparé aux sujets dont l’IMC était considéré comme normal (entre 18,5 et 21 kg/m²) et 1,4 fois plus élevé pour les individus dont l’IMC était compris entre 25 et 27 kg/m².

p0735

Concernant l’impact d’une surcharge pondérale sur le devenir des patients une fois la SEP cliniquement définie, peu d’études ont été réalisées à notre connaissance. Contrairement à ce qui a été observé pour la population générale dans laquelle une augmentation du poids est liée à l’âge, il existe seulement une faible tendance chez les sujets atteints de SEP. Après le début de la maladie, les sujets atteints de SEP voient généralement leur poids se stabiliser. Chez les femmes une association positive est retrouvée statistiquement

p0740

- entre l'IMC et l'augmentation du score EDSS, montrant une possible installation plus rapide du handicap chez les patientes en surpoids [47].
- p0745 L'étude de patients traités par l'IFN-β [48] présentant une obésité ou en surpoids montre également une activité plus importante de la maladie (nouvelles lésions T2 et/ou T1 Gadolinium+ visible à l'IRM, et nouvelles poussées) comparativement aux patients ayant un IMC normal (IMC inférieur à 25 kg/m²). Parallèlement, la proportion de patients se trouvant en l'état d'absence de preuve d'activité de la maladie (NEDA) est plus forte chez les patients qui ont un poids normal. Par conséquent, un surpoids serait donc également modulateur de la réponse aux traitements de fond.
- p0750 En complément d'une alimentation équilibrée, l'activité physique permet non seulement de lutter efficacement contre l'obésité et possède de surcroît des effets immunomodulateurs. En effet, un IMC élevé et un faible niveau d'exercice physique sont indépendamment associés avec une augmentation du risque de développer une SEP chez les hommes [49]. Les résultats de l'étude cas-témoins multinationale EnvIMS montrent qu'une activité physique intense de plus de 3 heures par semaine était associée à une diminution significative du risque après ajustement sur le sexe et l'âge (OR = 0,74 ; IC95 % : 0,63-0,87) en comparaison avec une activité physique intense moins fréquente [50].
- p0755 Le bénéfice d'une activité physique sur la réduction du handicap dans la SEP n'est pas encore clairement établi. La question reste ouverte sur le fait que l'activité physique ait une action favorable directe sur les déficiences engendrées par la SEP ou si le bénéfice serait plutôt indirect en s'opposant aux effets négatifs de la sédentarité imputable ou non à la maladie. La difficulté du sens de la relation représente une autre problématique, est-ce le manque ou la diminution de l'activité physique qui est liée à l'aggravation de la maladie ou au contraire la maladie qui met un frein à l'activité physique [51].
- p0760 En tout état de cause, une activité physique régulière adaptée à chaque patient est à encourager aux vues de ses effets certains sur le contrôle du poids, l'amélioration de la qualité de vie et le maintien d'un lien social.

Conclusion

st0200

Dans ce chapitre, nous avons présenté de manière non exhaustive, différents facteurs modifiables dont les connaissances sont les plus documentées à ce jour et pour lesquels l'association avec le risque et/ou le pronostic de SEP est établi. Néanmoins, il paraît essentiel de poursuivre les recherches dans le but d'identifier d'autres facteurs modifiables potentiels, tels l'alcool ou encore les autres facteurs nutritionnels, afin d'en évaluer leurs poids respectifs ainsi que leurs potentielles interactions.

2.2.4 Facteurs socio-économiques et risque de SEP

st0205

F. Calocer, O. Dejardin, G. Defer p0770

Introduction

st0210

L'étude de l'impact du statut social et économique sur la santé a vu le jour en France grâce à Louis-René Villermé reconnu comme l'un des précurseurs de la sociologie en France. En effet, cet auteur s'est intéressé de près à la question des inégalités sociales, à l'époque où l'arrivée de l'industrialisation est source d'une paupérisation de la classe ouvrière. Il dresse en 1840 un *Tableau de l'état physique et moral des ouvriers* [1], où il observe une plus forte mortalité et morbidité parmi les ouvriers et leurs enfants, avec des taux particulièrement élevés pour certains types d'activités (les tissages et filatures de coton).

Les inégalités sociales de santé font référence aux différences observées dans la relation entre l'état de santé d'un individu et son statut socio-économique (SSE) (selon des indicateurs comme ses revenus, son niveau d'études, sa profession, etc.) et concernent toute la population selon un gradient social. Le terme d'inégalités sociales peut souvent faire place au terme de défavorisation sociale. La défavorisation sociale traduite du terme anglais *social deprivation* est définie par Townsend comme « un état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté

PARTIE 2 : LES OBJECTIFS ET LES ASPECTS METHOLOGIQUES DES TRAVAUX DE THÈSE

2.1 LES OBJECTIFS

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques approchés par l'*European deprivation Index* (EDI) sur l'évolution et la prise en charge thérapeutique de la SEP. Les marqueurs considérés étaient les délais d'acquisitions de 2 niveaux successifs de handicap et les délais d'accès aux traitements de fond. Ces derniers sont reconnus pour être de pertinents marqueurs de la qualité de prise en charge dans les maladies chroniques.

Le premier objectif (cf. **PARTIE 3 : CHAPITRE 3.3**) était de rechercher l'influence des déterminants socio-économiques sur l'évolution de la maladie en prenant en considération les délais d'atteinte de 2 niveaux de handicap seuils approchés par les scores EDSS (cf **Figure 46 page 90**)

- Le délai pour atteindre niveau de handicap modéré approché par le score EDSS 4 (**Figure 46 page 90, délai 1**)
- Le délai pour atteindre le niveau de handicap modéré approché par le score EDSS 6 (**Figure 46 page 90, délai 2**)

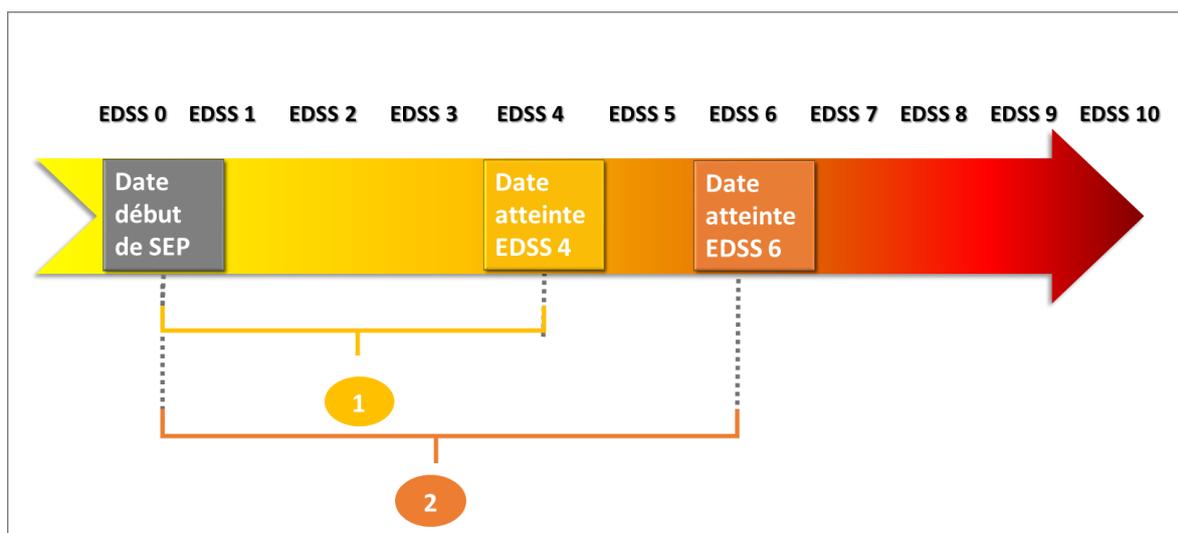


Figure 46 : Délais d'atteinte de 2 niveaux de handicap seuils étudiés dans l'évolution de la SEP.

Le deuxième objectif (cf. **PARTIE 3 : CHAPITRE 3.5**) était de rechercher l'influence des déterminants socio-économiques sur la prise en charge thérapeutique de la SEP en considérant les délais d'accès aux traitements de fond

- Le délai d'accès au 1^{er} DMT administré (cf. **Figure 47 page 91, délai 1**).
- Le délai d'accès aux traitements de fond de 2^{ème} ligne administré (cf. **Figure 47 page 91, 2**).

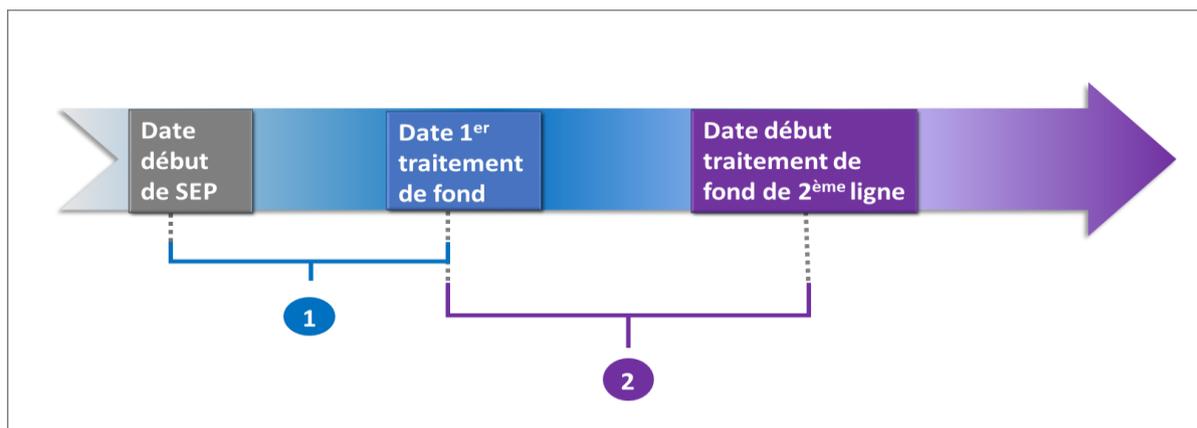


Figure 47 : Délais thérapeutiques étudiés dans la prise en charge thérapeutique de la SEP

2.2 LES ASPECTS METHODOLOGIQUES

2.2.1 La présentation des données de l'Observatoire Français de la SEP

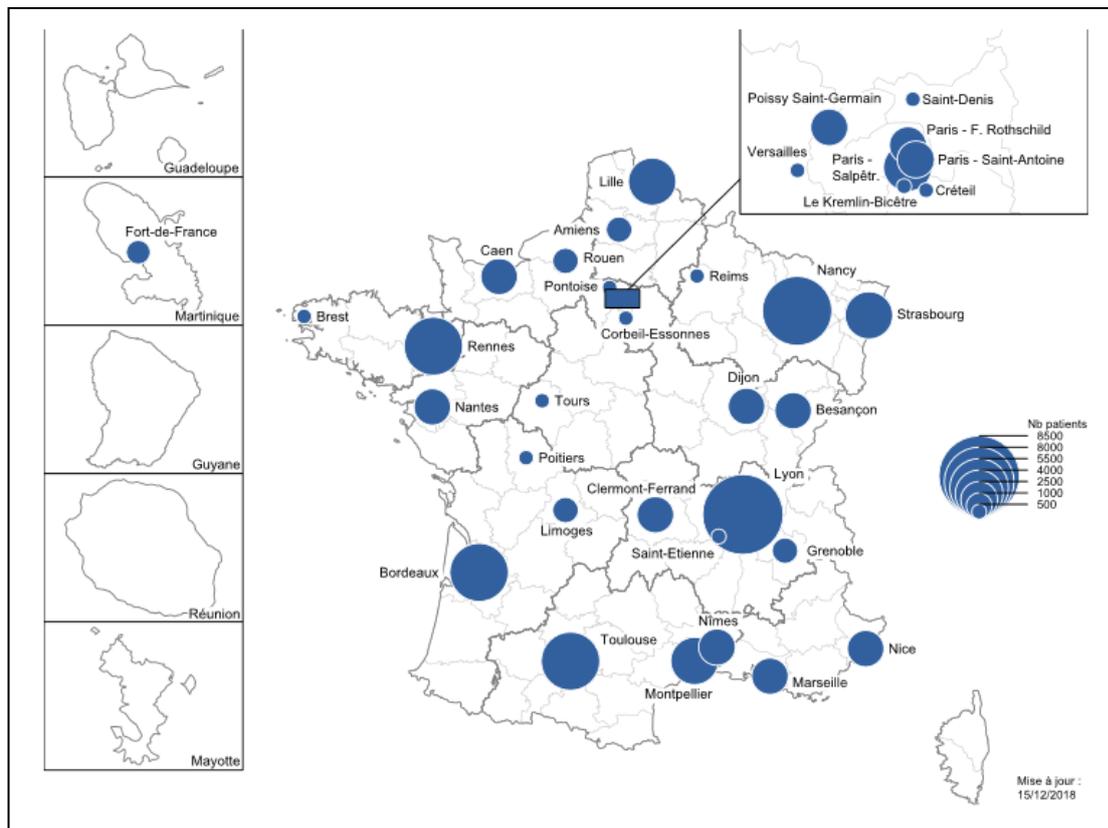


Figure 48 : Carte de la population SEP couverte par l'OFSEP

En France en 2018, la prise en charge et la surveillance sanitaire de la SEP reposent sur deux types de réseaux qui alimentent les données de l'OFSEP : les centres hospitaliers experts (n=30) et les réseaux régionaux (n=11) faisant intervenir des professionnels médicaux et paramédicaux spécialisés de prise en charge de cette pathologie. Ces deux types de réseaux sont complémentaires et interconnectés. L'ensemble des services de neurologies et des neurologues faisant parties de ses réseaux collectent les données des patients SEP dans l'*European Database for Multiple Sclerosis* (EDMUS) (cf. **Figure 48 page 92**) .

La mise en place d'un observatoire national tel que l'OFSEP nécessite une standardisation possible grâce au développement d'un langage commun, sur la base d'un accord sur la nomenclature, les définitions et les classifications à utiliser. Le logiciel EDMUS et un outil élaboré dans ce but. Cet outil facilite indéniablement la pratique médicale puisque les éléments pertinents du dossier sont rapidement identifiés. Ceci facilite aussi les échanges de données entre investigateurs. Ainsi, les définitions classiques ont été adoptées pour les poussées, les rémissions et la progression. Des définitions spécifiques ont été prises en considération pour la caractérisation des poussées et l'apparition de la progression et pour les catégories de

symptômes. L'échelle EDSS de Kurtzke a été incorporée à EDMUS, puisqu'elle représente à l'heure actuelle « l'étalon » largement utilisé dans la pratique médicale et la recherche sur la SEP. La classification du diagnostic est faite selon les critères de Poser et, plus récemment, les critères de McDonald. Les patients sont inclus s'ils répondent aux critères de diagnostics dernièrement reconnus ou s'ils présentent un RIS, un CIS ou autres pathologies démyélinisantes comme la neuromyélie optique NMOSD et maladies anti-MOG.

Les données cliniques et sociodémographiques sont renseignées dans la base EDMUS ® au cours des consultations de suivi neurologiques de routine au minimum une fois par années et par patients de façon rétrospective à la première visite et également prospectivement après cette première visite. Les informations rentrées de la fiche EDMUS minimale, c'est-à-dire les informations qui doivent à minima être impérativement complétées en respectant les conventions établies pour assurer la validité des données sont les suivantes :

- des données sur le consentement (date soumission et signature , type de données clinique, biologique, d'imagerie)
- des données personnelles (nom, prénom, âge, sexe, lieu de naissance, de résidence au diagnostic et actuel, statut vital et date de début de suivie neurologique par le référent)
- une donnée socio-économique (le niveau d'éducation en 10 modalités)
- des données sur la famille (les antécédents familiaux de SEP, nombre d'enfants et date de naissances)
- des données sur les antécédents personnels de cancer et de LEMP
- donnée diagnostic (Pré-Ris, RIS et NMOSD)
- la description de la maladie (des épisodes neurologiques, du handicap par score EDSS, de conversion en forme progressive)
- des données d'évaluation pracliniques (imageries IRM cérébrales et spinales, des potentiel évoqués, et biologique par résultats d'analyse de ponction du LCR (Indice IgG augmenté et/ou bande oligoclonales))
- des données sur l'acquisition du handicap irréversible
- des données descriptives du suivi thérapeutique (Traitements de fond, dates de début et fin de traitements et les motifs d'arrêts). Depuis janvier 2017 les effets indésirables imputables ou non aux traitements sont systématiquement renseignés.

L'acquisition des données se fait au cours de la consultation neurologique sur la fiche minimale par le neurologue et sont rentrées à la suite de chaque consultation par le neurologue lui-même ou un Attaché de recherche référent avec un l'accès direct au logiciel EDMU ® et ce quelque soit la pratique dans l'ensemble des réseaux.

La confidentialité et la sécurité des données sont assurées selon les recommandations de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). L'OFSEP a reçu l'autorisation pour stocker les données cliniques, biologiques et d'imagerie à des fins de recherche clinique et épidémiologique.

Dans le cadre de cette thèse nous avons eu recours à deux sources de données étroitement liées. Premièrement pour la première étude réalisée d'un point de vue chronologique, à savoir celle sur l'influence des déterminants socio-économiques sur l'accès aux traitements de fond de deuxième ligne, nous avons utilisé la base de données de l'observatoire régional de la Normandie Occidentale (ex Basse-Normandie). Cette base incluait les données des patients suivis au sein du service du CHU de Caen mais également ceux suivis dans les centres hospitaliers périphériques et par un ensemble de neurologues libéraux faisant partis du Réseau Bas-Normand pour la prise en charge des patients atteints de SEP (RBN-SEP). L'acquisition des données, leur vérification et leur mise à jour étaient gérées principalement par les neurologues référents et les attachés de recherche clinique du réseau RBN-SEP.

Dans un second temps nous avons cherché à travailler à partir d'une cohorte plus importante de patients en utilisant les bases de données EDMUS de 3 centres experts référents de l'OFSEP ceux de CAEN (CHU de CAEN et réseau régional de prise en charge RBN-SEP), ROUEN (CHU de Rouen), et LILLE (CHU de LILLE, GHICL (groupement des Hôpitaux Catholiques de Lille) et réseau régional de prise en charge PARC-SEP) (**cf. Figure 49 page 95**). La création de cette cohorte a permis d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques sur le risque de handicap et l'accès au 1^{er} DMT. Dans l'intervalle de temps, les données préalablement rentrées dans la base de l'observatoire régional du réseau RBN-SEP ont été vérifiées et compilées dans la base EDMUS du centre expert référent de CAEN incluant l'ensemble des données CHU-CAEN et réseau régional de soins.

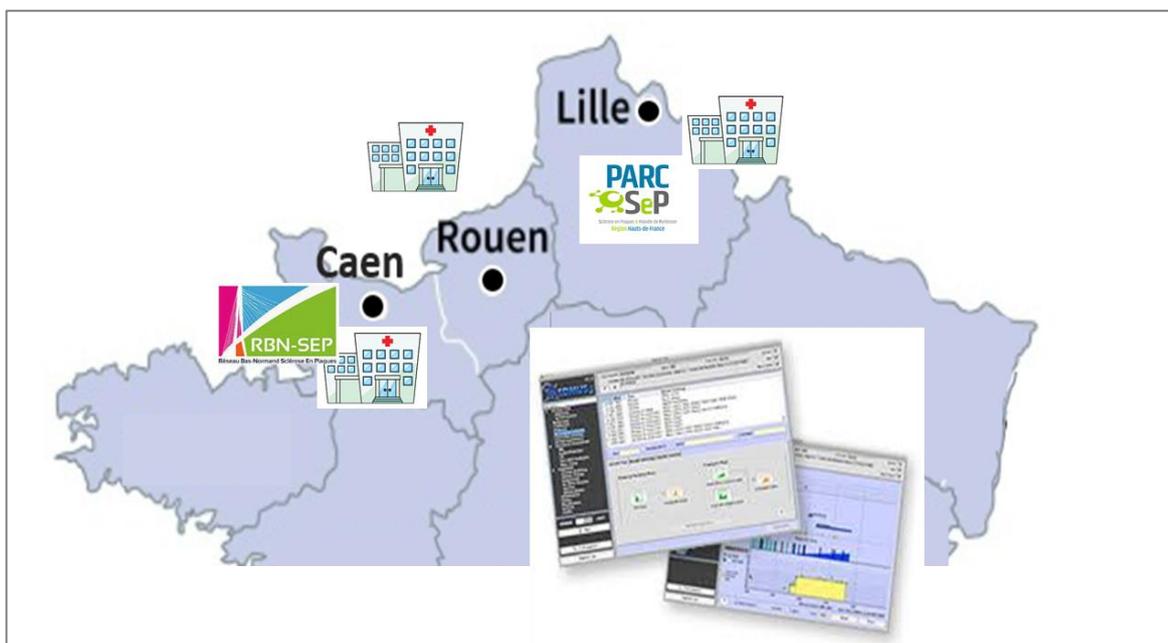


Figure 49 : Carte de la population SEP incluse dans nos études CAEN (CHU de CAEN et réseau régional de soins RBN-SEP), ROUEN (CHU de Rouen), et LILLE (CHU de CAEN et réseau régional de soins PARC-SEP)

2.2.2 L'European Deprivation Index : un indicateur écologique proxy des déterminants socio-économiques.

❖ Indicateurs écologiques

Des indices agrégés de défavorisation sociale utilisant les caractéristiques socio-économiques des zones de résidences existent depuis les années 1970 et se sont développés progressivement au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Canada et en France (par exemples : indices de Townsend et Carstairs, *Index of Multiple Deprivation* (IMD), Indice québécois de défavorisation matérielle et sociale, *FDEP* (*French Deprivation Index*) et l'*European Deprivation Index* (EDI)) (Krieger, 1992; Mustard et al., 1999; Pampalon et al., 2014; Pornet et al., 2012).

L'indice de défavorisation sociale, dit aussi indice de défaveur sociale ou indice de désavantage social, est le terme français correspondant au « deprivation index » dans la littérature internationale ou à l'indice de défavorisation au Québec. Ils existent depuis les années 1970 et se sont développés progressivement au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Canada et en France (par exemple : indices de Townsend et Carstairs, *Index of Multiple Deprivation* (IMD), Indice québécois de défavorisation matérielle et sociale et, pour la France, principalement l'*European Deprivation Index* (EDI) et *FDEP* (*French Deprivation Index*) (Krieger, 1992; Mustard et al., 1999; Pampalon et al., 2014; Pornet et al., 2012). Il s'agit d'indices socio-économiques écologiques qui sont la caractérisation synthétique du niveau socio-économique de la population à une échelle donnée et à un moment donné. Ces indices sont obtenus par l'agrégation de différentes variables (revenus, emploi, etc.) mesurées à une

échelle géographique donnée, généralement une petite unité administrative ou territoriale. Par exemple, si la variable est le taux de chômage, elle sera mesurée avec le pourcentage de chômeurs dans la zone géographique. L'indice renseigne donc sur les caractéristiques des individus d'un territoire dans son entièreté.

Comme rappelé dans le rapport de santé publique France (Santé publique France, 2018) ces indices peuvent être utilisés pour décrire deux situations complémentaires :

- Décrire le niveau socio-économique d'un territoire. Cette approche impose de se questionner sur la répartition entre effet de composition (tendance des personnes qui se ressemblent à se regrouper dans un même lieu) et effet de contexte (effet propre de l'environnement au sens large sur un indicateur de santé)
- Décrire le niveau socio-économique d'un individu moyen vivant dans cette zone pour palier à l'absence de données individuelles. Le biais écologique peut dans ce cadre être majeur.

Parmi les différentes unités géographiques, on distingue en particulier la région, le département, le canton, la commune, l'IRIS (Ilôts regroupés pour l'information statistique) ou le carroyage. Les communes de taille suffisamment grandes sont divisées en plusieurs IRIS. Chaque IRIS résidentiel est construit pour inclure environ 2000 personnes, afin d'être relativement homogène en termes de caractéristiques sociales. Au contraire, les plus petites villes ou villages forment un IRIS et peuvent donc inclure moins de 2000 personnes. Récemment, l'INSEE a introduit une unité géographique plus petite, le **carroyage** qui représente un carré de 200 mètres de côté. Le problème majeur repose sur le fait que les 18 variables composites de la base carroyée incluant la structure par âge des individus, les caractéristiques des ménages (locataire/propriétaire, etc.) et les revenus au 31 décembre 2010 sont recueillies à partir de sources fiscales et non de données de recensement.

De plus, la petite taille de cette zone pose aussi des problèmes d'anonymisation et afin de préserver celle-ci, aucune information statistique (à l'exception du nombre total d'individus) n'est diffusée sur des zones géographiques (représentées en carreaux) incluant moins de 11 ménages. Les revenus fiscaux des ménages par unité de consommation ont été préalablement traités pour les valeurs extrêmes (procédure dite de *winsorisation*) abaissées ou réhaussées selon des seuils statistiques. Notamment pour ces raisons, l'avenir de cette unité géographique dans la statistique publique est encore incertain. Actuellement l'IRIS est la plus petite unité géographique pour laquelle les données du recensement sont disponibles.

Afin de disposer d'un indice lié au concept de défavorisation tel que défini par Townsend (Townsend et al, 1987) et permettant des comparaisons européennes, les unités INSERM U558 de Toulouse et U1086 de Caen ont construit, en collaboration avec le

Townsend Institute, University of Bristol, un indice basé sur le concept de pauvreté relative.

❖ Construction de L'EDI

Cet indice est basé sur la sélection de variables agrégées censitaires les plus associées à un indicateur individuel de la défavorisation objective et subjective. Sa construction repose sur une enquête européenne standardisée annuelle dénommée EU-SILC. Celle-ci dispose d'un questionnaire spécifique à chaque pays et d'un questionnaire commun à tous les pays. Le contenu de cette enquête auprès des ménages européens permet de définir un indicateur individuel de défavorisation pour les ménages présents dans cette enquête. Cet indice, dénommé *l'European Deprivation Index*, est destiné à être répliquable dans le temps et dans l'espace français et européen (cf. **Figure 50 page 97**). Son score est une combinaison pondérée de variables écologiques (cf. **Tableau 14 page 98**).

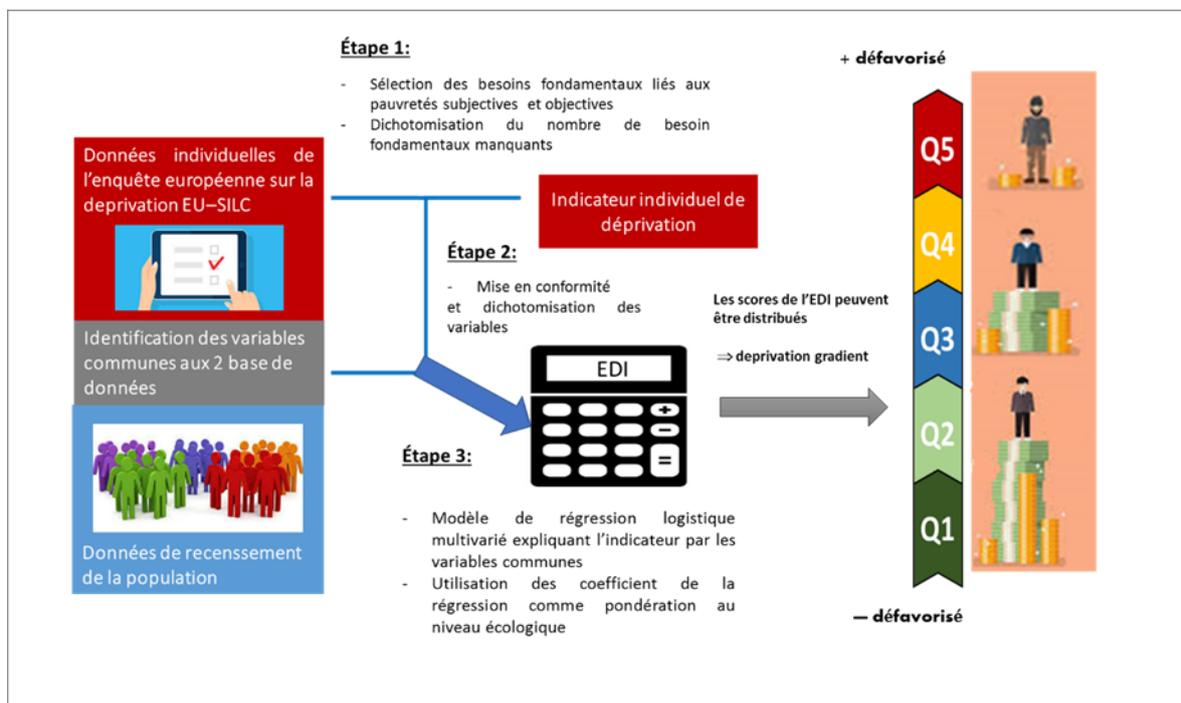


Figure 50 : Construction de l'EDI en 3 grandes étapes

Tableau 14 : Variables pondérées prise en compte dans le calcul du score de l'EDI

Coefficient de pondération	Variables agrégées de l'EDI
0,11	x % logements surpeuplés +
0,34	x % pas de chauffage +
0,23	x % nationalité étrangère +
0,52	x % pas de voiture +
0,37	x % ouvriers non qualifiés-ouvriers agricoles+
0,41	x % familles monoparentales +
0,45	x % ménages de ≥6 ménages personnes +
0,19	x % faible niveau d'éducation+
0,47	x % chômage +
0,55	x % non propriétaires.

Dans sa version initiale, l'EDI était construit sur le questionnaire spécifique à la France (Pornet et al., JECH 2012). Pour répondre à l'objectif de comparabilité entre pays européens, il a été recalculé (selon la même méthodologie) sur la base du questionnaire commun à tous les pays européens (Guillaume E et al, JECH 2016).

❖ **La géolocalisation des patients à l'IRIS et attribution de l'EDI.**

Les adresses renseignées dans la base de données EDMUS de l'OFSEP ont pu être envoyées à la « **Plateforme méthodologique nationale pour l'étude et la réduction des inégalités sociales en cancérologie** » (MapInMeD) de l'unité INSERM 1086 ANTICIPE. La plateforme MapInMeD a effectué la géolocalisation et a attribué le score de défavorisation sociale écologique (EDI) aux patients en fonction de leur IRIS (Ilot Regroupé pour l'Information Statistique) (cf. **Figure 51 page 99**).

La géolocalisation est réalisée grâce au Systèmes d'Information Géographique (SIG) ARGIS® 10.5. Ce dernier permet de rapprocher l'adresse issue d'une base de données à l'adresse présente dans une base de référence, notamment la banque de données « Banque des Données Adresses » de l'IGN et les données Navstree® fournies par HERE® et font intervenir aussi bien les ponctuels des adresses que les linéaires des tronçons des voies. La géolocalisation peut être effectuée à différentes échelles selon les données disponibles : centroïde d'une unité administrative, centroïde d'une voie, adresse précise (carte).

La reconnaissance de l'adresse comprend deux phases :

- Une phase automatique réalisée par le SIG.
- Une phase manuelle effectuée par des techniciens spécialement formés lorsque le SIG n'a pas trouvé de correspondance (type de voie incorrect, fautes d'orthographe etc.).

Une fois les coordonnées (x,y) obtenues, il est possible de changer d'échelle au profit de l'IRIS afin d'ajouter des données socio-économiques à l'échelle agrégée.

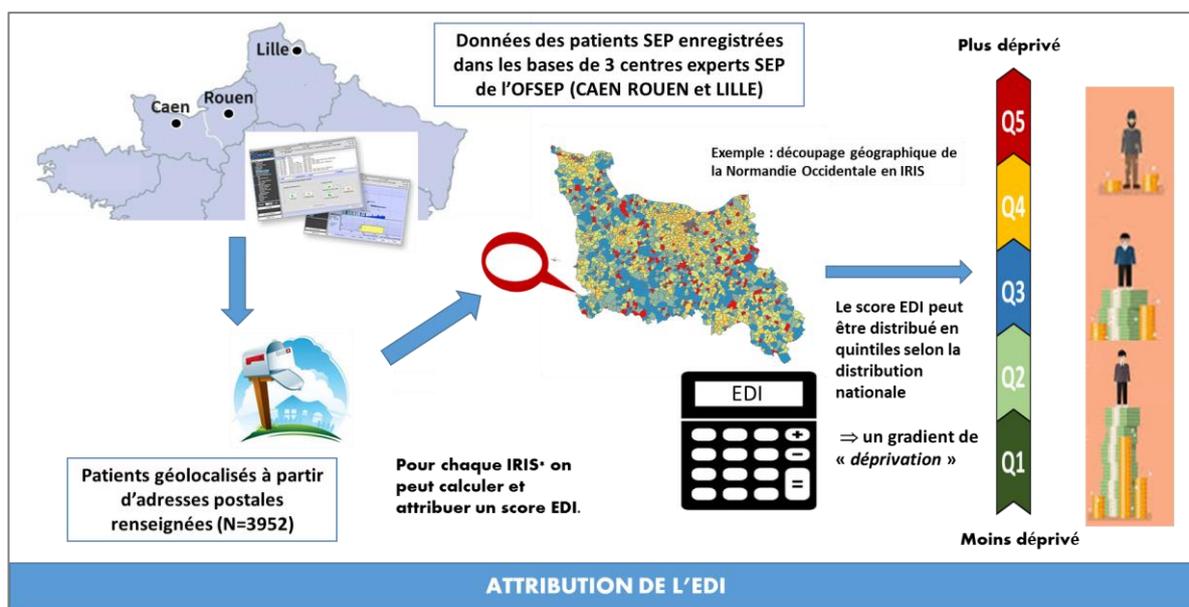


Figure 51 : Attribution de l'EDI

IRIS: Îlots Regroupés pour l'Information Statistique correspond à la plus petite aire géographique pour laquelle les données de recensement sont disponible au niveau national.

2.2.3 Les marqueurs de prise en charge utilisés

De nombreux travaux anglo-saxons ont cherché à identifier les déterminants du délai de prise en charge des patients. Ce délai peut se scinder en deux composantes : le délai d'accès au diagnostic et le délai d'accès au traitement

Les délais de prise en charge des patients sont régulièrement mis en avant comme des marqueurs de la qualité des soins (cf. **Figure 52 page 100**).

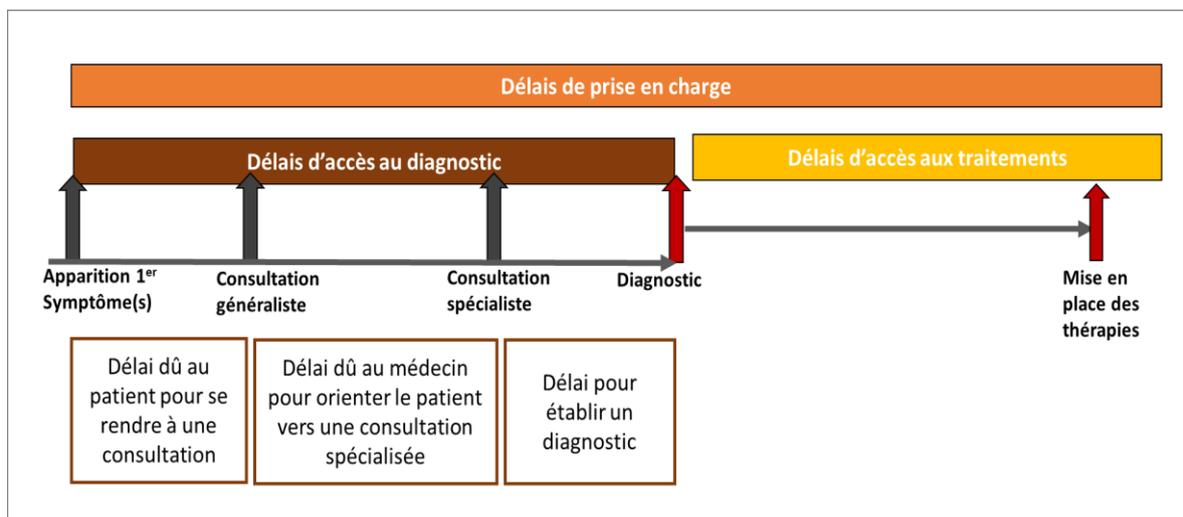


Figure 52 : Les différents délais de prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique et/ou grave.

Le délai d'accès au diagnostic est défini comme la durée entre le premier symptôme et le diagnostic. Ce délai, généralement intitulé « diagnosis delay », est en réalité lui-même la résultante de trois délais (Allgar et Neal, 2005), le délai mis par le patient pour se rendre à une consultation « patient delay », le délai pris par le généraliste pour envoyer le patient vers une consultation spécialisée afin d'établir un diagnostic « referral delay » et enfin, le temps nécessaire à l'établissement du diagnostic. Ce dernier est bien entendu beaucoup plus court que le délai dû au patient et que le délai dû au médecin.

La deuxième composante du délai de prise en charge, généralement intitulé « provider delay » ou « délai d'accès aux traitements », se définit par la durée entre le diagnostic et le premier traitement.

2.2.4 Les modèles statistiques utilisés

❖ Les modèles de survie censurée

Dans les études observationnelles, les données recueillies se présentent le plus souvent de la manière suivante :

Les sujets rentrent dans l'étude au fur et à mesure du déroulement de celle-ci. Les valeurs des variables X_i sont notées pour chaque sujet au moment de son entrée dans l'étude. A la date fixée de l'étude, on est en mesure de connaître si pour chaque sujet l'évènement s'est produit ou non. La durée de participation des sujets à l'étude est définie comme la durée pendant laquelle le sujet a été suivi sans que l'évènement se soit produit.

Les trois situations exposées ci-dessous sont possibles :

- Pour un sujet ayant subi l'évènement d'intérêt au cours de l'étude, le temps de participation correspond au délai entre son entrée dans l'étude et la date de survenue de l'évènement : son état est **non censuré**
- Pour un sujet n'ayant pas subi l'évènement d'intérêt au cours de l'étude, le temps de participation correspond au délai entre son entrée dans l'étude et la date fixée pour la fin de celle-ci date de point : son état est **censuré vivant**
- Pour un sujet dont le suivi a été interrompu alors qu'il n'avait pas encore subi l'évènement avant la date fixée pour la fin de l'étude, il est dit perdu de vue, son temps de participation correspond au délai entre l'entrée dans l'étude et la date de ses dernières nouvelles. Cette situation peut se produire lorsque le patient est perdu de vue. Son état est **censuré vivant**.

D'un point de vue statistique, les deux derniers cas se traitent de façon identique. Les informations concernant ces sujets sont censurées, c'est-à-dire que la date à laquelle éventuellement le sujet aurait subi l'évènement, s'il avait été suivi plus longtemps, est ignorée. La cause de la censure conditionne l'interprétation des résultats (cf Figure 53 page 101).

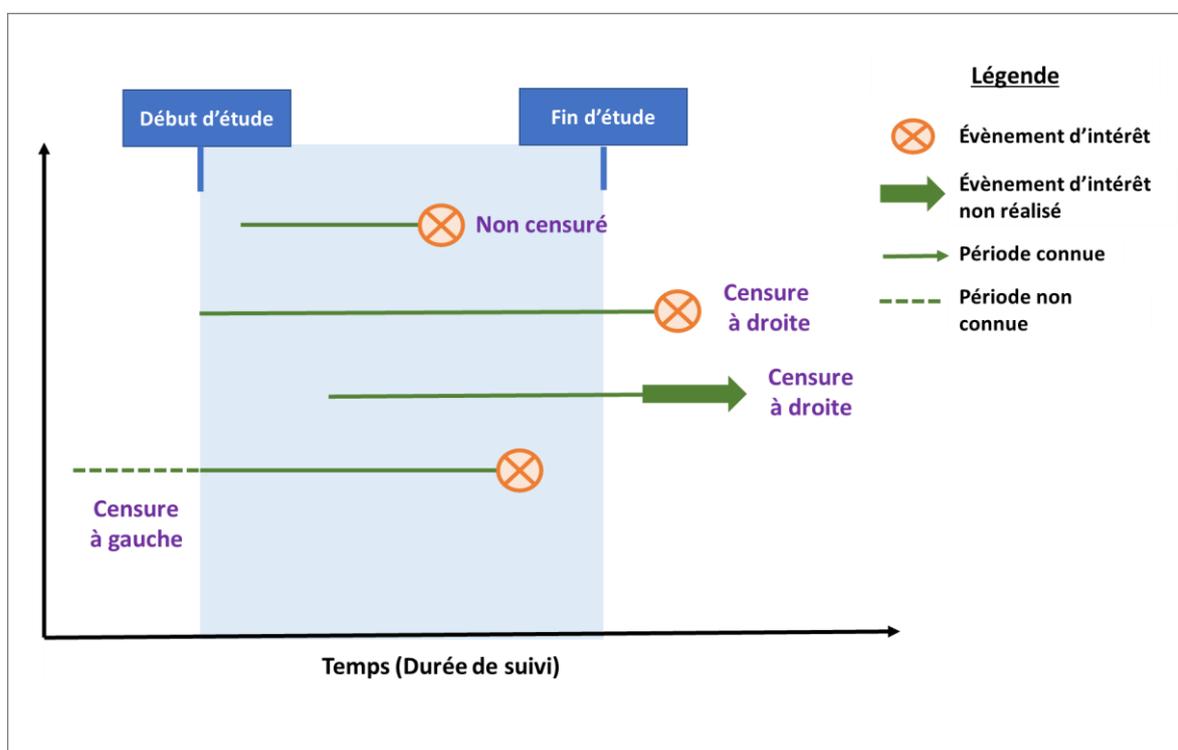


Figure 53 : Représentation des différents types de censures possible dans les études de survie à données censurées

Dans les études de survie, l'incidence instantanée de décès est appelée risque instantané de décès ou plus rarement force de mortalité. Elle est notée $\lambda(t)$ et définie comme le risque de survenue de l'évènement à l'instant t , pour un sujet n'ayant pas subi l'évènement d'intérêt juste avant l'instant t .

Le risque instantané $\lambda(t)$ est lié à la probabilité $S(t)$ de ne pas avoir subi l'évènement à l'instant t par la relation suivante :

$$S(t) = e^{-\int_0^t \lambda(u) du}$$

Les courbes donnant $S(t)$ en fonction de t sont appelées courbes de survie et représentent la probabilité de ne pas encore avoir subi l'évènement à l'instant t . Ces courbes peuvent tendre vers une valeur non nulle car même si on pouvait les suivre un temps infini, tous les sujets d'une population ne subiraient pas forcément l'évènement étudié.

❖ Le modèle de Cox

Historiquement le modèle de Cox (Cox, 1972) a été utilisé pour analyser des durées de survie (délais jusqu'à la survenue du décès) et par conséquent le vocabulaire employé usuellement fait appel aux termes de décédé et vivant. Ce modèle peut également être utilisé dans des contextes beaucoup plus larges et il serait donc plus approprié de parler d'évènement atteint ou non. Ces évènements pouvant être par exemple dans le cas de maladie chronique comme la SEP la mise en place d'un traitement, l'apparition d'une maladie dans le suivi d'une cohorte, l'apparition d'un marqueur d'évolution clinique ou biologique, etc.

En épidémiologie, le modèle de Cox multivarié est très fréquemment utilisé dans le cas des analyses d'études de cohorte. En effet dans ce type d'enquête, la durée du suivi n'est pas la même pour tous les sujets, car la date d'entrée dans l'étude et/ou la date de survenue de l'évènement d'intérêt sont variables d'un sujet à l'autre. Le modèle de Cox permet de prendre en considération la durée de suivie et d'exprimer la relation entre l'incidence instantanée associée à la survenue d'un évènement et des variables X_i quantitatives ou qualitatives. Ces variables correspondent à des facteurs de risques ou des facteurs protecteurs voir de potentiels facteurs de confusion

Le modèle de Cox exprime $\lambda(t)$ en fonction de t et des valeurs des variables X_i de la façon suivante :

$$\lambda(t, X_1, \dots, X_p) = \lambda_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

Le temps t n'intervient que par l'intermédiaire de la fonction $\lambda_0(t)$ qui est égal au risque instantané que l'évènement se produise pour les sujets dont toutes les variables X_i sont égales à 0. Cela signifie que $\lambda_0(t)$ la « valeur de base » correspond à la valeur des sujets ne présentant aucun des facteurs de risques potentiels X_i (si on code 0 la catégorie « non-exposé » de tous les facteurs pris en compte).

La forme de la fonction $\lambda_0(t)$ n'est pas précisée dans le modèle de Cox. Les résultats du modèle ne permettent donc pas de calculer, pour un sujet dont les valeurs de X_i sont connues son incidence instantanée propre de maladie (t, X_1, \dots, X_p) , mais seulement d'évaluer le risque supplémentaire apporté par l'exposition à un facteur de risque mesuré par les coefficients β_i .

Le modèle de Cox est qualifié de semi-paramétrique avec une partie paramétrée $e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$ et partie non-paramétrée $\lambda_0(t)$.

Les β_i ne dépendant pas de t , l'association entre X_i et la survenue du décès est constante au cours du temps. Cette hypothèse est appelée hypothèse des risques proportionnels.

Les variables X_i sont susceptibles d'avoir des valeurs variables au cours du temps. (Breslow and Day, 1987). Le sens du coefficient qui y est associé dans le modèle de Cox, est assez complexe à interpréter. Si nous considérons une variable X dichotomique codée en 0 et 1. Selon le groupe l'incidence instantanée s'exprime comme ci-dessous.

Pour les sujets du groupe correspondant à $X = 0$:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)$$

Pour les sujets du groupe correspondant à $X = 1$:

$$\lambda_1(t) = \lambda_0(t)e^\beta$$

Le *hazard ratio* (HR) à l'instant t , $HR(t)$ est exprimé avec l'incidence instantanée :

$$HR(t) = \frac{\lambda_1(t)}{\lambda_0(t)} = \frac{\lambda_0(t)e^\beta}{\lambda_0(t)} = e^\beta$$

L'association entre la variable X et la survenue de l'évènement est mesurée de façon équivalente par le coefficient β du modèle de Cox et par le HR exprimé en incidence instantanée.

Le modèle de Cox décrit l'évolution d'une fonction de hasard pour un vecteur de covariables.

Equation du modèle de Cox:

$$h(t, X) = h_0(t)e^{(X^T; \beta)}$$

Avec :

$h_0(t)$: la fonction de hasard (ie: la fonction de hasard pour un sujet dont l'ensemble des co-variables sont nulles).

$X = \{x_1; x_2; \dots; x_p\}$ vecteur des co-variables

$$\beta = (b_1; b_2; \dots; b_p)$$

$e^{(X; \beta)}$: Fonction de risque relative aux co-variables

Le modèle de Cox stipule que la fonction de risque est indépendante du temps pour deux individus

$$h(t) = h_0(t)e^{[\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p]}$$

❖ **Le modèle de Cox avec Variable dépendante du temps**

En prenant $Z_{ij}(t)$ comme la j^{n} covariable de l' i^{n} unité observée ou $i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, p$, et t une valeur observée sur l'échelle de temps. La notation $Z_{ij}(t)$ indique que la valeur de Z_{ij} varie comme une fonction de l'échelle du temps. Alors le Modèle de Cox à hasard proportionnel avec covariables dépendantes du temps précise que taux de risque pour i^{n} individus est données par l'équation (1).

$$h_i(t) = h_0(t)e^{(Z_i(t)\beta)}$$

h_0 : est le rapport de risque de base

$Z_i(t)$: est un vecteur $1 \times p$ de covariables pour l'unité i qui peut être fixé dans le temps ou dépendante du temps.

β : est un vecteur $1 \times p$ de coefficients

L'un des avantages de ce modèle de Cox avec covariables dépendantes du temps est que le risque de base peut être, en pratique laissé non précisé. On admet que l'unique hypothèse à propos de la forme fonctionnelle qui doit être prise en considération est que h_0 est une fonction non négative de t . En l'absence d'une forte approche théorique substantive sur la forme du risque lorsque $Z_{ij}(t) = 0$, le modèle de Cox offre une grande étendue de flexibilité. Le modèle de Cox impose également la contrainte suivante : les données sont supportées par l'hypothèse des risques proportionnels. Le modèle de Cox avec une variable dépendante du temps l'hypothèse des risques proportionnels spécifie que le risque relatif pour les deux observations i et j suivent la relation (2) suivante :

$$\frac{h_0(t)e^{(Z_i(t)\beta)}}{h_0(t)e^{(Z_j(t)\beta)}} = \frac{e^{(Z_i(t)\beta)}}{e^{(Z_j(t)\beta)}}$$

L'impact relatif d'une des 2 variables que ce soit à l'intérieur ou à travers les observations peuvent être résumées par le seul coefficient β .

❖ Le modèle de régression linéaire univarié simple et multivarié

L'équation de régression linéaire simple d'une variable expliquée quantitative Y par une variable explicative X s'écrit

$$Y = \alpha + bX$$

L'ajout des résidus ε ou 'bruit' ou encore « erreur » correspondant aux distances des différents points à la droite d'équation précédente permettent de passer de cette équation linéaire à un modèle de régression linéaire :

$$Y = \alpha + bX + \varepsilon$$

Les hypothèses relatives à ce modèle sont les suivantes :

1. la distribution de l'erreur est indépendante de X ou X est fixe
2. l'erreur est centrée et de variance constante (homoscédasticité) :

$$\forall i = 1, \dots, n$$

$$E(\varepsilon_0) = 0$$

$$V(\varepsilon_0) = \sigma^2$$

3. β_0 , 0 et β_1 , sont constants, pas de rupture du modèle.
4. Hypothèse complémentaire pour les inférences : $\varepsilon_0 \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$

Le processus de régression peut être généralisé en étudiant la liaison entre une variable quantitative expliquée dépendante Y et un ensemble de plusieurs variables quantitatives X_n . Avec plusieurs variables explicatives qui peuvent être quantitatives ou qualitatives $X_{i=1}$ à $X_{i=n}$ le modèle de régression linéaire s'écrira :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

Le principe de l'étude de la régression linéaire multiple est strictement identique à celui de la régression linéaire simple. Chacun des coefficients β sont testés par rapport à l'hypothèse nulle qui donne $\beta_i = 0$ et l'analyse de la variance permet de tester si le modèle dans son ensemble est adapté aux données.

❖ **Le modèle de régression logistique univarié et multivarié**

Le modèle de régression logistique simple d'une variable expliquée qualitative binaire Y avec deux possibilités Y ou \bar{Y} par une variable explicative X s'écrit : $P(Y|X) = f(x)$

$$\text{Ou } f(x) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta x)}}$$

Elle permet de mesurer l'association entre un événement Y et un facteur d'exposition F de façon cohérente en obtenant un odds ratio (OR) souvent utilisé en épidémiologie.

En effet si le facteur exposition est codé 0/1 (F/\bar{F}), le modèle logistique s'écrit :

$$P(Y|F) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta F)}}$$

Avec $F=1$ ou $F=0$ selon que le facteur soit présent ou non :

Pour les sujets ayant le facteur d'exposition ($F=1$), on a donc :

$$P(Y|F = 1) = P_1 = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta F)}}$$

Et
$$1 - P_1 = \frac{e^{-(\alpha + \beta F)}}{1 + e^{-(\alpha + \beta F)}}$$

Pour les sujets n'ayant pas le facteur d'exposition ($F=0$), on a de même :

$$P(Y|\bar{F} = 0) = P_0 = \frac{1}{1 + e^{-\alpha}}$$

Et
$$1 - P_0 = \frac{e^{-\alpha}}{1 + e^{-\alpha}}$$

On obtient donc

$$OR = \frac{\frac{P_1}{1 - P_1}}{\frac{P_0}{1 - P_0}} = \exp(\beta)$$

Le modèle logistique peut s'écrire plus simplement en introduisant un logit de P .

$$\text{Logit } P = \ln \frac{P}{1 - P}$$

Pour $P = P(Y|X = x)$ alors $\text{Logit } P = \alpha + \beta x$

Le modèle logistique apparaît donc comme un modèle linéaire et le calcul précédent devient :

$$\ln OR = \text{Logit } P_1 - \text{Logit } P_0 = (\alpha + \beta) - \alpha = \beta$$

Le modèle précédent se généralise facilement à plusieurs variables explicatives :
 $X_i (i = 1, \dots, p)$ sous la forme

$$P(Y|X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + e^{-\{(\alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i)\}}}$$

Et

$$\text{Logit } P = \alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$$

Il permet d'exprimer la probabilité de la survenue de l'événement en fonction des valeurs prises par les variables X_i .

Il faut noter que la valeur du coefficient β_i dépend de la présence des autres variables.

En épidémiologie la prise en compte de plusieurs variables dans un même modèle peut permettre de prendre en compte des facteurs de confusion. On peut l'écrire en isolant la variable d'intérêt E représentant l'exposition d'intérêt principal, sous la forme :

$$\text{Logit } P = \alpha + \beta E + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$$

Dans ce cas, $\exp \{\beta\}$ est l'odds ratio lié à l'exposition ajusté sur les X_i

Pour obtenir l'OR correspondant :

$$\text{Ln OR} = \text{Logit } P_1 - \text{Logit } P_0 = \beta(x_1 - x_0)$$

Don $\text{OR} = e^{\beta(x_1 - x_0)}$

PARTIE 3 : LES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET LA SCLÉROSE EN PLAQUES.

3.1 L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR LE RISQUE DE DÉVELOPPER UNE SEP

 Cette partie a fait l'objet d'un chapitre de livre publié : *Les facteurs évitables impliqués dans le risque et le pronostic de la SEP « La sclérose en plaques – Historique, épidémiologie et pathogénie »*, Elsevier Masson, 2019.

Les premières études épidémiologiques qui se sont intéressées aux facteurs sociaux dans l'incidence de la SEP remontent aux années soixante. Plusieurs études, étalées sur une période d'une cinquantaine d'années ont rapporté un lien entre niveau socio-économique élevé et risque de SEP. Ces études, observationnelles ou cas-témoins, ont été majoritairement réalisées au Royaume-Uni et aux États-Unis, mais aussi en Italie, Israël et Canada selon différentes méthodologies avec des données assez disparates (**cf. Tableau 15 page 110**). Dans ces études le critère d'appréciation du niveau socio-économique était exclusivement basé sur l'activité professionnelle et/ou le niveau d'éducation. Dans une étude, pour les femmes n'ayant pas d'activité professionnelle, c'est la profession du mari qui était prise en considération (Russel et al ; 1971). Au début des années 80 l'étude d'une cohorte de près de 1800 patients atteints de SEP définie ou probable selon les critères de Schumacher (Schumacher et al., 1965) et McAlpine (McAlpine and Compston, 1952) comparée à la population générale américaine ne trouvait pas de différence de fréquence en fonction du type d'activité professionnelle exercée. Cependant 50 % des hommes atteints de SEP avaient un niveau scolaire supérieur au secondaire alors que seulement 29 % de la population d'hommes blancs américains avaient atteints ce niveau (Vischer et al., 1981).

Le caractère descriptif non prospectif de ces cohortes, l'existence des très nombreux biais de recueil et biais méthodologiques de ces études à très faible niveau de preuve rendent leur interprétation assez délicate.

En Italie, dans la Province de Ferrara, Casetta et coll. (Casetta et al., 1994) ont observé un risque 2 fois plus élevé de développer une SEP chez les personnes ayant fréquenté le lycée ou l'université par rapport aux personnes dont la scolarité s'était interrompue au primaire, avec parmi les activités professionnelles recensées, un risque significativement plus important chez

les employés de l'administration publique.

Une étude cas-témoin s'appuyant sur le registre des vétérans américains de la Seconde Guerre mondiale et de la guerre de Corée concernant 5305 cas de SEP à partir d'une population largement diversifiée au niveau de l'éducation, de la profession, du SSE, du lieu de vie, des origines ethniques et sociales a rapporté une association entre niveau socio-économique élevé et risque élevé de SEP indépendamment du sexe et de l'origine ethnique. Les vétérans qui avaient au moins 9 années d'études validées étaient à plus haut risque de développer une SEP que ceux qui avaient au plus 8 années de scolarité. Un score socio-économique était calculé à partir du statut professionnel avant service selon les codes attribués par le Bureau de Recensement américain. Un score élevé témoignant d'un niveau socio-économique élevé était associé à un risque élevé de SEP. Étant donnée l'origine militaire du registre, cette étude sur une cohorte significative en nombre d'individus reste cependant bien peu représentative du risque de SEP chez les femmes, celles-ci ne représentant que 6% des sujets de la cohorte

Une étude cas-témoins plus récente de Goulden et coll. (Goulden et al., 2015b) a été réalisée grâce aux registres de données de trois pays différents le Canada, la Norvège et l'Italie regroupant 2 144 cas de SEP et 3 859 témoins. Étant données les différences d'inégalités sociales entre ces trois pays, les analyses ont été stratifiées par pays. L'effet protecteur d'un niveau social bas dans l'enfance approché par le niveau d'éducation atteint par les parents était retrouvé uniquement au Canada. Pour la Norvège aucune association significative n'était observée. Cependant pour l'Italie une association inverse, significative apparaissait entre un haut niveau d'éducation parental et un faible risque de SEP.

En effet les catégories socioprofessionnelles les plus élevées sont moins exposées aux agents infectieux. Une moindre exposition, notamment pendant l'enfance, aux agents infectieux favoriserait la survenue de maladies auto-immunes dont la SEP. À la suite de plusieurs études épidémiologiques sur de grandes cohortes de patients, il a été mis en évidence qu'une contamination tardive à l'EBV (à l'adolescence ou à l'âge adulte) représente un facteur de risque avéré de la SEP. Dans les populations à revenus élevés et vivant dans de bonnes conditions d'hygiène, la primo-infection asymptomatique à l'EBV chez l'enfant est peu fréquente mais elle survient généralement chez l'adolescent ou le jeune adulte en se manifestant par une mononucléose infectieuse (Correale and Gaitán, 2015; Goulden et al., 2015b).

Tableau 15 : Résumé des études qui associent un sur-risque de SEP et niveau socio-économique élevé

(Références) Pays	Type d'étude	Nombre cas Nombre témoins	Source des cas de SEP	Indicateur de SES utilisé	Mesure d'association avec SES élevé
(Miller et al., 1960) Royaume-Uni (Northumberland et Durham)	Étude observa- tionnelle	271 H 388 F	Données hospitalières	Classe sociale en fonction de la profession (code [I à IV])	Hommes : 75 % des patients SEP [I-III] Femmes : 84 % des patients SEP [I-III]
(Russell, 1971) Royaume-Uni	Étude observa- tionnelle	360 cas de SEP 137 H et 223 F	Données hospitalières	Profession	46 % des patients appartiennent aux classes sociales les plus élevées quintiles I et II.
(Visscher et al., 1981) États-Unis Comtés de King et Pierce et Los Angeles	Étude transversale	1 793 cas de SEP	Cas prévalent identifiés via groupes de patients, données hospitalières et médias.	Éducation Statut professionnel	Hommes : 50 % des patients SEP avec un niveau d'éducation dépassant le niveau du lycée vs 29 % en population générale
(Casetta et al., 1994) Italie (Province de Ferrara)	Cas- témoins	104 150	Cas prévalent habitant la province de Ferrara	Éducation Lycée Lycée/université vs primaire	OR 2,3 (1,2-4,5) OR 2,19 (1,15-4,16)
(Zilber and Kahana, 1996) Israël	Cas- témoins	93 94	Registre national de la SEP	Échelle SES score à 3 items	
(Kurtzke and Page, 1997) États-Unis	Cas- témoins nichée	1 489 1 624	Cas incident parmi les vétérans de l'armée américaine de la Seconde Guerre mondiale et de la guerre de Corée	Éducation (+ de 9 ans vs. - de 9 ans) Score SES en fonction de la profession avant engagement	OR 1,95 HB_2GM OR 2,33 HB_GC OR 2,17 HN OR 4,97 HB
(Goulden et al., 2015a) Canada (Montréal, Winnipeg et Toronto)	Cas- témoins	557 948	Données hospitalières	Éducation des parents (Universitaire vs secondaire et primaire)	OR 1,45 (1,03-2,05)
Norvège		932 1 673	Registre national norvégien et Biobank		Pas d'association
Italie (Sardaigne, Ferrara, Italie insulaire)		655 1 238	Registres régionaux		OR 0,60 (0,38-0,95)

HB_2GM : Hommes blancs vétérans de la Seconde Guerre mondiale,

HB_GC : Hommes blancs vétérans de la guerre de Corée, **HN** : Hommes noirs, **HB** : Hommes blancs.

Au contraire, d'autres études plus récentes, ont rapporté un lien entre un faible niveau socio-économique et l'augmentation du risque de SEP (**cf. Tableau 16 page 114**). Une première étude cas-témoins (200 patients atteints de SEP et 202 témoins appariés sur l'âge et le sexe) et prenant en compte plusieurs facteurs regroupés par catégories (sociaux, démographiques, hygiène de vie et historique médical) a montré que : les individus ayant atteint un niveau d'éducation supérieur (plus de 18 années de scolarisation) présentaient un risque inférieur de développer une SEP que les individus n'ayant pas atteint ce niveau d'éducation (Gharidan et coll. 2001).

Une étude menée par Riise et coll. (Riise et al., 2011) en Norvège s'intéressant au départ au risque de SEP chez des employés de la pétrochimie exposés aux agents chimiques utilisés dans cette activité, s'est avérée négative pour cette question mais a cependant révélé de façon fortuite que le risque de SEP était inversement associé au niveau d'éducation. Les employés diplômés présentaient un risque significativement moins élevé de développer une SEP que les employés qui s'étaient arrêtés au niveau scolaire élémentaire.

Utilisant les données de l'étude cas-témoins EnvIMS (Pugliatti et al., 2012) Bjørnevik et al. (2015) ont montré que l'association entre haut niveau d'éducation et risque de SEP restait significative après ajustement sur des facteurs environnementaux (tabac, exposition au virus Epstein-Barr, activité en plein air, apport alimentaire en vitamine D, poids).

Dans la pathogénie de la SEP, l'exposition aux différents facteurs de risque à différents stades de développement de l'individu notamment l'enfance et l'adolescence serait cruciale dans la survenue de la maladie, incluant la situation socio-économique à laquelle le patient a été soumis pendant l'enfance. Ainsi, les enfants qui ont grandi dans les foyers aux revenus les plus hauts auraient un risque de SEP légèrement diminué (Nielsen et al. 2011). Cette étude a également montré que les enfants dont la mère avait atteint le niveau du secondaire ou au-delà avaient un risque de SEP beaucoup plus faible par rapport à ceux dont la mère n'avait pas dépassé le niveau d'enseignement élémentaire.

À partir des données sur 1 641 individus atteints de SEP et sains non hispaniques recueillies dans l'observatoire du *Kaiser Permanente Medical Care Plan* du nord de la Californie, Briggs et coll. (Briggs et al., 2014) ont mis en évidence que la position sociale pendant l'enfance et au cours de la vie adulte influent conjointement sur le risque de SEP. Le risque lié au niveau socio-économique évalué grâce à un score basé sur la somme des niveaux d'éducation de l'individu et de son foyer à l'âge de 10 ans chacun préalablement noté de 0 à 3. L'accumulation de risques socio-économiques était évaluée grâce à un score basé sur la somme des niveaux

d'éducation de l'individu et de son foyer à l'âge de 10 ans chacun préalablement noté de 0 à 3. Le plus haut score 6 représentant le niveau cumulé d'éducation le plus important (individus et parents ayant obtenu un doctorat) et 0 le plus faible (individus et parents n'ayant pas atteint le lycée). Le risque de développer une SEP était respectivement augmenté de 50% et 40% pour les patients avec un score faible (0-1) ou intermédiaire (2-3), par rapport à ceux avec un score cumulé fort (4-6). Une analyse de « mobilité sociale » complétant cette étude a montré que de faibles conditions sociales et économiques dans l'enfance et à l'âge adulte, sont fortement liées à une augmentation du risque de SEP. Les transitions sociales, définies comme différence de niveau socio-économique entre ces deux périodes de vie (faible dans l'enfance et élevé à l'âge adulte ou inversement) participeraient également à l'augmentation du risque de SEP (Masdonati and Zittoun, 2012)

Indépendamment de la période de vie pendant laquelle des difficultés socio-économiques apparaissent, elles semblent avoir un impact néfaste sur le risque de développer une SEP. Il est important de noter que cette étude a été la première réalisée avec l'analyse de l'association SEP et niveau socio-économique en ajustant sur des facteurs de risques héréditaires et environnementaux connus. Elle montre de surcroît que l'association entre un faible niveau socio-économique et un haut risque de SEP est indépendante de ces différents facteurs.

Bjornevik et Riise (Bjornevik et al., 2016a), ont étudié les données d'une cohorte nationale de 4 494 patients atteints de SEP et 9 193 parents frères et sœurs de ses patients recueillies sur plus de 50 ans. Ils ont montré que des hauts niveaux d'éducation (niveaux pré-universitaire et universitaire) étaient significativement associés à un plus faible risque de SEP parmi les patients dont les parents n'avaient pas atteint un niveau universitaire. Selon cette même étude réalisée sur plusieurs décennies, le sens de l'association entre niveaux d'éducation (un marqueur validé de SSE) et risque de SEP restait inchangé au sein de la population norvégienne.

Les facteurs de risques connus ne semblent expliquer que partiellement le lien entre niveau socio-économique et risque de SEP. Les mécanismes pouvant sous-tendre la relation entre niveau socio-économique et SEP pourraient impliquer les voies biologiques de la réponse au stress. Un faible niveau socio-économique expose les individus à de nombreux facteurs de stress psychosociaux (Briggs et al., 2015). La réponse biologique à ces facteurs de stress fait intervenir différents systèmes en interaction dynamique dont les systèmes nerveux, endocrinien, et immunitaire. L'augmentation de l'état de stress aurait un effet pro-inflammatoire par un mécanisme de dérégulation du système nerveux autonome et de l'axe hypothalamo-pituitaires-surrénalien en réponse à une sur-stimulation (Miller et al., 2009) et

prédisposerait les individus à la maladie.

Le concept de l'incorporation biologique de l'environnement socio-économique *embodiment* réfère à « la façon dont nous incorporons comme tout organisme, littéralement, biologiquement, le monde dans lequel nous vivons, y compris nos circonstances sociétales et écologiques » (Krieger, 2005). L'exposition au stress dès l'enfance et au cours de la vie conduit à une augmentation de l'usure biologique globale résultant de l'adaptation à l'environnement via les systèmes de réponse au stress (la charge allostatique). Suivant ce concept, l'incorporation biologique en fonction de l'environnement socio-économique peut expliquer le gradient social observé dans de nombreuses maladies chroniques (Minden et al., 2007), y compris dans la SEP (Briggs et al., 2015).

Tableau 16 : Résumé des études qui associent risque de SEP et faible niveau socio-économique (1)

(Référence) Pays	Type d'étude	Nombre cas Nombre témoins	Source des cas de SEP	Indicateur de SES utilisé	Mesure d'association avec SES faible
(Ghadirian et al., 2001) Canada	Cas-témoins	200 202	Cas incidents Identifiés groupes de patients, données hospitalières et média. (1991-1994)	Éducation (<18 ans vs > 18 ans)	ORa 0,4 (0,3-0,8)
(Riise et al., 2011) Norvège	Cohorte	648 428+ 346	Cas incident Registre national et données hospitalières (1981-2007)	Éducation (diplômés vs niveau élémentaire)	RRa 0,43 (0,27-0,66)
(Nielsen et al., 2013) Danemark	Cohorte	2 205 1,57 Million	Cas incident Registre national (1981-2007)	Revenu familial enfance Éducation maternelle Éducation paternelle	RRa 0,93 (0,80-1,08) Ajouter les autres RRa0.86 (0.76, 0.97) RRa 0.93 (0.82, 1.06)
(Briggs et al., 2014) États-Unis	Cas-témoins	1 023 620	Cas prévalent Réseau de soins intégrés Kaiser Permanente	Éducation (UNI vs en dessous) Éducation parentale (UNI vs en dessous) Accès des parents à la propriété (propriétaire vs locataire) Exposition cumulée au SES (Élevé vers élevé vs faible vers faible) Mobilité sociale	ORa 0,77 (0,59-1,00) ORa 0,78 (0,61-0,99) ORa 0,68 (0,50-0,92) ORa 0,67 (0,49-0,92) ORa 0,57 (0,42-0,79)

Tableau 17 : Résumé des études qui associent risque de SEP et faible niveau socio-économique (2)

(Référence)Pays	Type d'étude	Nombre cas Nombre témoins	Source des cas de SEP	Indicateur de SES utilisé	Mesure d'association avec SES faible
(Bjørnevik et al., 2016b) Norvège	Cas-témoins	953 1 717	Registre national et Biobank	Éducation (niveau supérieur vs niveau I ^{re})	ORa 0,61 (0,44–0,83)
(Bjørnevik et al., 2016a) Norvège	Cohorte	6 928	Registre national et données d'étude de prévalence	Éducation (Près-diplômé vs I ^{re}) (Diplômé vs I ^{re}) Éducation avec niveau d'éducation parental faible (Près-diplômé vs I ^{re}) (Diplômé vs I ^{re})	ORa 0,82 (0,72–0,95) ORa 0,73 (0,59–0,90) ORa 0,80 (0,69–0,93) ORa 0,65 (0,50–0,84)

ORa : *Ods Ratio* ajusté, RRa : Risque relatif ajusté, UNI : universitaire I^{re}

3.2 PUBLICATION DE THÈSE N°2

	Chapitre 2. Épidémiologie, environnement et génétique dans la sclérose en plaques	69
p0745		st0200 p0765
p0750	2.2.4 Facteurs socio-économiques et risque de SEP	st0205
	F. Calocer, O. Dejardin, G. Defer	p0770
	Introduction	st0210
p0755	L'étude de l'impact du statut social et économique sur la santé a vu le jour en France grâce à Louis-René Villermé reconnu comme l'un des précurseurs de la sociologie en France. En effet, cet auteur s'est intéressé de près à la question des inégalités sociales, à l'époque où l'arrivée de l'industrialisation est source d'une paupérisation de la classe ouvrière. Il dresse en 1840 un <i>Tableau de l'état physique et moral des ouvriers</i> [1], où il observe une plus forte mortalité et morbidité parmi les ouvriers et leurs enfants, avec des taux particulièrement élevés pour certains types d'activités (les tissages et filatures de coton).	p0775
p0760	Les inégalités sociales de santé font référence aux différences observées dans la relation entre l'état de santé d'un individu et son statut socio-économique (SSE) (selon des indicateurs comme ses revenus, son niveau d'études, sa profession, etc.) et concernent toute la population selon un gradient social. Le terme d'inégalités sociales peut souvent faire place au terme de défavorisation sociale. La défavorisation sociale traduite du terme anglais <i>social deprivation</i> est définie par Townsend comme « un état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté	p0780
	ISBN: 978-2-294-71420-7; PII: B978-2-294-71420-7.00002-1; Auteur: DEFER471420; Document ID: 00002; Chapitre ID: c0010	
C0010.indd 69		06/05/19 11:38 AM

locale ou à l'ensemble de la société à laquelle appartient l'individu, la famille et le groupe » [2]. Dans de nombreuses pathologies chroniques ou graves (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies infectieuses), la morbidité et la mortalité sont très souvent corrélées à des conditions socio-économiques défavorables.

p0785 La question un lien potentiel entre le SSE des patients et la survenue de la sclérose en plaques avait déjà été évoqué à la fin du dix-neuvième siècle par Charcot. Ainsi dans les *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière* [3], il remarquait que sur le plan de la position sociale de ses patients qu'un nombre plus important de cas étaient observés chez les femmes institutrices.

p0790 Le sens de l'association entre le SSE et le risque de SEP reste complexe, inconstant et diverge selon les études, les périodes, les pays et les populations. La sclérose en plaques a été longtemps considérée comme une maladie à incidence plus importante dans les populations où le SSE était élevé. Cependant de récentes études concluent qu'un faible SSE serait associé à un risque plus élevé de développer une SEP.

st0215 **Approche du SSE dans les études de relation entre SSE et SEP**

p0795 La principale difficulté rencontrée dans les études visant à établir des relations entre facteurs socio-économiques et risque de SEP réside dans le choix du ou des paramètres à prendre en compte dans les analyses. Le SSE peut être approché de différentes façons dans les études en santé : par exemple par le revenu du foyer classifié en tranche, le type de profession exercé, le plus haut niveau scolaire atteint ou d'indices résultant de variables agrégées matérialisant la défavorisation sociale.

p0800 Les données socio-économiques des patients ne sont pas toujours recueillies dans les bases médico-administratives ou comportent de nombreuses données manquantes. L'information sur le revenu du foyer est souvent très peu documentée et présente plusieurs inconvénients dont l'inégalité d'accès aux ressources financières au

sein d'un même foyer et la possibilité d'évolution de cette donnée au cours du temps. La profession quant à elle est une variable dont le codage est complexe car pour une même profession il peut y avoir un écart important de revenus. De plus, la situation professionnelle d'un individu peut changer au cours du temps et être influencée par la maladie et ses conséquences (fatigue, handicap, déficit cognitif).

Au contraire l'utilisation du plus haut niveau scolaire atteint est beaucoup plus souvent représentative. L'éducation est un déterminant majeur de la situation à la fois professionnelle et économique de l'individu. Il s'agit d'une donnée individuelle qui présente une certaine stabilité dans le temps [4,5].

Restreindre le SSE à un unique paramètre représente toutefois une limite certaine, d'où l'intérêt d'utiliser des indices agrégés, à condition qu'ils correspondent aux critères de validité, de fiabilité et que leurs constructions permettent une comparaison des résultats entre les études. Des indices agrégés de défavorisation sociale utilisant les caractéristiques socio-économiques des zones de résidences existent depuis les années 1970 et se sont développés progressivement au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Canada et en France (par exemple : indices de Townsend et Carstairs, *Index of Multiple Deprivation* (IMD), Indice québécois de défavorisation matérielle et sociale et l'*European Deprivation Index* (EDI)) [4,6-8]. Ces indices restent pour l'instant peu utilisés dans les études épidémiologiques concernant l'incidence ou la prévalence de la SEP. Cependant une étude récente sur les inégalités sociales d'accès aux traitements de fond de la SEP menée au Royaume-Uni a utilisé l'IMD et l'indice de Carstairs [9].

Relation statut socio-économique et le risque de développer une SEP

st0220

Le risque de SEP est-il lié à un SSE élevé ?

st0225

Les premières études épidémiologiques qui se sont intéressées aux facteurs sociaux dans l'incidence de la SEP remontent aux années soixante.

- p0820 En utilisant la classification en 5 catégories des activités professionnelles selon le Registre Générale Miller et ses collaborateurs [10], sont les premiers en 1960 à observer que les patients atteints de SEP appartenaient majoritairement à la catégorie des activités professionnelles nécessitant un haut niveau de qualification et représentative d'un niveau socio-économique élevé.
- p0825 Quelques années plus tard, l'étude de Beebe et coll. 1967 [11] en utilisant une échelle de « score social » en fonction de l'activité professionnelle et du nombre d'années de scolarisation ont observé que les patients atteints de SEP avaient un « score social » établi sur la catégorie des activités professionnelles beaucoup plus élevée que les témoins.
- p0830 Grâce à la même classification sociale que Miller [10], Russel et coll. [12] ont conduit en Angleterre en 1971 une étude sur 103 patients et 140 patientes regroupés en 5 catégories sociales selon l'âge au début de la maladie et leur groupe social. Pour les femmes n'ayant pas d'activité professionnelle, c'est celle de leur mari qui était prise en considération. Une forte proportion de cas de SEP était retrouvée dans les catégories d'employés qualifiés et hautement qualifiés par rapport à celle attendue statistiquement d'après les études de recensement de 1951 et 1966. Pour les hommes une interaction, non retrouvée pour les femmes, se manifestait entre activité professionnelle et l'âge du début de la maladie. Les patients des classes sociales les plus élevées avaient tendance à avoir un âge de début de maladie plus tardif.
- p0835 L'étude transversale de Visscher et coll. [13] incluant 1 793 cas de SEP définis ou probables, ne trouvaient pas de différence d'incidence en fonction du type d'activité professionnelle exercée. En revanche 50 % des hommes atteints de SEP avaient un niveau scolaire supérieur au secondaire alors que seulement 29 % de la population d'hommes blancs américains avaient atteint ce niveau. Une tendance similaire s'observait également chez les femmes.
- p0840 Le caractère descriptif non prospectif de ces cohortes, l'existence des très nombreux biais de recueil et biais méthodologiques de ces études à très faible niveau de preuve rendent leur interprétation assez délicate.
- En Italie, à partir de données recueillies dans la Province de Ferrara, Casetta et coll. [14] ont observé un risque 2 fois plus élevé de développer une SEP chez les personnes qui avaient fréquenté le lycée ou l'université par rapport aux personnes qui n'avaient pas dépassé le niveau du primaire. Il ressortait également que parmi les différentes activités professionnelles recensées ce risque était significativement plus important chez les employés de l'administration publique.
- Zilber et Khana [15] ont mené une étude cas-témoins en Israël pour évaluer le SSE et les conditions sanitaires des personnes atteintes de SEP. Les patients et leurs parents avaient un niveau d'éducation plus élevé que les témoins. En comparaison du groupe témoin, les patients atteints de SEP avaient un SSE et des conditions sanitaires beaucoup plus favorables. Pour les pays en voie de développement, il semblerait qu'un faible SSE et un faible niveau sanitaire aient un effet protecteur lorsque ce niveau est bien inférieur au niveau moyen. En raison de nombreux biais, cette étude n'apparaît pas comme vraiment transposable à d'autres situations.
- Le registre des vétérans américains de la Seconde Guerre mondiale et de la guerre de Corée est historiquement aux États-Unis, une source de données médicales les plus riches. Il a permis de nombreuses publications dont l'une sur les facteurs de risques de la SEP, incluant les facteurs socio-économiques. Le registre a permis l'identification lors du suivi de 5 305 cas de SEP à partir d'une population largement diversifiée au niveau de l'éducation, de la profession, du SSE, du lieu de vie, des origines ethniques et sociales. Dans l'étude cas-témoins de Kurtze et Page [16] réalisée à partir de ce registre, les observations allaient dans le sens d'une association entre SSE élevé et risque élevé de SEP indépendamment du sexe et de l'origine ethnique. Les vétérans qui avaient au moins 9 années d'études validées étaient à plus haut risque de développer une SEP que ceux qui avaient au plus 8 années de scolarité. Un score socio-économique, était calculé à partir du statut professionnel avant service selon les codes attribués par le Bureau de Recensement américain. Un score élevé témoignant d'un SSE élevé était associé à un risque élevé de SEP.

Étant donnée l'origine militaire du registre, cette première étude à grande échelle reste cependant bien peu représentative du risque de SEP chez les femmes : respectivement 287 et 33 cas chez les femmes vétérans de la Seconde Guerre mondiale et de la guerre de Corée.

p0860 Une étude cas-témoins plus récente de Goulden et coll. [17] a été réalisée grâce aux registres de données de trois pays différents le Canada, la Norvège et l'Italie regroupant 2 144 cas de SEP et 3 859 témoins. Étant données les différences d'inégalités sociales entre ces trois pays, les analyses ont été stratifiées par pays. L'effet protecteur d'un niveau social bas dans l'enfance approché par le niveau d'éducation atteint par les parents était retrouvé uniquement au Canada. Pour la Norvège aucune association significative n'était observée. Cependant pour l'Italie une association inverse, significative apparaissait entre un haut niveau d'éducation parental et un faible risque de SEP.

p0865 L'association entre risque élevé de SEP et SSE élevé (tableau 2.2) pourrait être en partie expliquée par la théorie hygiéniste. En effet les catégories socioprofessionnelles les plus élevées sont moins exposées aux agents infectieux. Une moindre exposition, notamment pendant l'enfance, aux agents infectieux favoriserait la survenue de maladies auto-immunes dont la SEP. À la suite de plusieurs études épidémiologiques sur des grandes cohortes de patients, il a été mis en évidence qu'une contamination tardive à l'EBV (à l'adolescence ou à l'âge adulte) représente un facteur de risque avéré de la SEP. Dans les populations à revenus élevés et vivant dans des bonnes conditions d'hygiène, la primo-infection asymptomatique à l'EBV chez l'enfant est peu fréquente, mais elle survient généralement chez l'adolescent ou le jeune adulte en se manifestant par une mononucléose infectieuse [18,19].

st0230 **Le risque de SEP est-il lié à un faible niveau socio-économique ? (tableau 2.3)**

p0870 À notre connaissance, la première étude qui met en avant un lien entre un faible niveau socio-économique et l'augmentation du risque de SEP est celle de Gharidan et coll. en 2001 [20]. Cette

étude cas-témoins (200 patients atteints de SEP et 202 témoins appariés sur l'âge et le sexe) s'est intéressée à plusieurs facteurs potentiels regroupés par catégories : facteurs sociaux, démographiques, hygiène de vie et historique médical. Il en résultait que les individus qui avaient atteint un niveau d'éducation supérieur (plus de 18 années de scolarisation) présentaient un risque inférieur de développer une SEP que les individus qui n'avaient pas atteint ce niveau d'éducation.

Une étude norvégienne menée par Riise et coll. p0875 [21] s'intéressait en premier lieu au risque de SEP associé chez des employés de la pétrochimie exposés aux agents chimiques utilisés dans cette activité. Cette étude a montré que comparativement à la population générale les employés de la pétrochimie ne présentaient pas un sur-risque de SEP. Elle a cependant révélé de façon fortuite que le risque de SEP était inversement associé au niveau d'éducation. Les employés diplômés présentaient un risque significativement moins élevé de développer une SEP que les employés qui s'étaient arrêtés au niveau scolaire élémentaire. L'explication jusqu'alors proposée était que les personnes avec un niveau d'éducation supérieur auraient une meilleure éviction des facteurs de risques comme par exemple l'exposition au tabac.

La récente étude de (Bjørnevik *et al.* 2015) p0880 [22] a montré que l'association entre haut niveau d'éducation et risque de SEP restait significative après ajustement sur des facteurs environnementaux (tabac, exposition au virus Epstein-Barr, activité en plein air, apport alimentaire en vitamine D, poids) identifiés dans l'étude cas-témoins EnvIMS [23].

La SEP est une maladie qui se manifeste généralement chez l'adulte jeune entre 25 et 35 ans. p0885 Il est communément admis que l'exposition à ces multiples facteurs à différents stades de développement de l'individu notamment l'enfance et l'adolescence serait cruciale dans la survenue de la maladie. Il est donc naturel de penser que comme pour les autres facteurs, le SSE des patients dans leur enfance a toute son importance. Les enfants qui ont grandi dans les foyers ayant les revenus financiers les plus hauts auraient un risque de SEP légèrement diminué (Nielsen *et al.* 2011) [24]. Les résultats de cette même étude montraient que

t0015 **Tableau 2.2.** Résumé des études qui associent risque de SEP et SSE élevé.

Références	Pays	Type d'étude	Nombre cas Nombre témoins	Source des cas de SEP	Indicateur de SES utilisé	Mesure d'association avec SES élevé
Miller et coll. 1980 [10]	Royaume-Uni (Northumberland et Durham)	Étude observationnelle	271 hommes 388 femmes	Données hospitalières	Classe sociale en fonction de la profession (code) [I à IV]	Hommes : 75 % des patients SEP [I-III] Femmes : 84 % des patients SEP [I-III]
Russell et coll. 1971 [12]	Royaume-Uni	Étude observationnelle	360 cas de SEP 137 H et 223 F	Données hospitalières	Profession	46 % des patients appartiennent aux classes sociales les plus élevées quintiles I et II.
Visscher et coll. 1981 [13]	États-Unis Comtés de King et Pierce et Los Angeles	Étude transversale	1 793 cas de SEP	Cas prévalent identifié via groupes de patients, données hospitalières et médias.	Éducation Statut professionnel	Hommes : 50 % des patients SEP avec un niveau d'éducation dépassant le niveau du lycée vs 29 % en population générale
Casetta et coll. 1994 [14]	Italie (Province de Ferrara)	Cas-témoins	104 150	Cas prévalent habitant la province de Ferrara	Éducation Lycée Lycée/université vs primaire	OR 2,3 (1,2-4,5) OR 2,19 (1,15- 4,16)
Zilber et coll. 1996 [15]	Israël	Cas-témoins	93 94	Registre national de la SEP	Échelle SES score à 3 items	
Kutzke et coll. 1997 [16]	États-Unis	Cas-témoins nichée	1 489 1 624	Cas incident parmi les vétérans de l'armée américaine de la Seconde Guerre mondiale et de la guerre de Corée	Éducation (+ de 9 ans vs. - de 9 ans) Score SES en fonction de la profession avant engagement	OR 1,95 HB_2GM OR 2,33 HB_GC OR 2,17 HN OR 4,97 HB
Goulden et coll. 2015 [17]	Canada (Montréal, Winnipeg et Toronto)	Cas-témoins	557 948	Données hospitalières	Éducation des parents (Universitaire vs secondaire et primaire)	OR 1,45 (1,03- 2,05)
	Norvège		932 1 673	Registre national norvégien et Biobank		Pas d'association
	Italie (Sardaigne, Ferrara, Italie insulaire)		655 1 238	Registres régionaux		OR 0,60 (0,38- 0,95)

HB_2GM : Hommes blancs vétérans de la Seconde Guerre mondiale.

HB_GC : Hommes blancs vétérans de la guerre de Corée.

HN : Hommes noirs.

HB : Hommes blancs.

0020 **Tableau 2.3.** Résumé des études qui associent risque de SEP et faible SSE.

Référence	Pays	Type d'étude	Nombre cas Nombre témoins	Source des cas de SEP	Indicateur de SES utilisé	Mesure d'association avec SES faible
Ghadirian et coll. 2001 [20]	Canada	Cas-témoins	200 202	Cas incidents identifiés groupes de patients, données hospitalières et média. (1991-1994)	Éducation (<18 ans vs > 18 ans)	ORa 0,4 (0,3-0,8)
Riise et coll. 2011 [21]	Norvège	Cohorte	648 428+ 346	Cas incident Registre national et données hospitalières (1981-2007)	Éducation (diplômés vs niveau élémentaire)	RRa 0,43 (0,27-0,66)
Nielsen et coll. 2013 [24]	Danemark	Cohorte	2 205 1,57 million	Cas incident Registre national (1981-2007)	Revenu familial enfance Éducation maternelle Éducation paternelle	RRa 0,93 (0,80-1,08)
Briggs et coll. 2014 [25]	États-Unis	Cas-témoins	1 023 620	Cas prévalent Réseau de soins intégrés Kaiser Permanente	Éducation (universitaire vs en dessous) Éducation parentale (universitaire vs en dessous) Accès des parents à la propriété (propriétaire vs locataire) Exposition cumulée au SES (élevé vers élevé vs faible vers faible) Mobilité sociale	ORa 0,77 (0,59-1,00) ORa 0,78 (0,61-0,99) ORa 0,68 (0,50-0,92) ORa 0,67 (0,49-0,92) ORa 0,57 (0,42-0,79)
Bjørnevik et coll. 2015 [22]	Norvège	Cas-témoins	953 1 717	Registre national et Biobank	Éducation niveau supérieur vs niveau primaire	ORa 0,61 (0,44-0,83)
Bjørnevik et coll. 2016 [26]	Norvège	Cohorte	6 928	Registre national et données d'étude de prévalence	Éducation Près-diplômé vs primaire Diplômé vs primaire Éducation avec niveau d'éducation parental faible Près-diplômé vs primaire Diplômé vs primaire	ORa 0,82 (0,72-0,95) ORa 0,73 (0,59-0,90) ORa 0,80 (0,69-0,93) ORa 0,65 (0,50-0,84)

ORa : Odds Ratio ajusté.
RRa : Risque relatif ajusté.

les enfants dont la mère avait atteint le niveau du secondaire ou au-delà avaient un risque de SEP beaucoup plus faible par rapport à ceux dont la mère n'avait pas dépassé le niveau d'enseignement élémentaire.

p0890 À partir des données sur 1 641 individus atteints de SEP et sains non hispaniques recueillies par le *Kaiser Permanente Medical Care Plan* du nord de la Californie, Briggs et coll. [25] ont mis en évidence que la position sociale pendant l'enfance et au cours de la vie adulte influent conjointement sur le risque de SEP. L'accumulation de risques socio-économiques était évaluée grâce à un score basé sur la somme des niveaux d'éducation de l'individu et de son foyer à l'âge de 10 ans chacun préalablement noté de 0 à 3. Le plus haut score 6 représentant le niveau cumulé d'éducation le plus important (individus et parents ayant obtenu un doctorat) et 0 le plus faible (individus et parents n'ayant pas atteint le lycée). La susceptibilité la plus importante de développer une SEP a été retrouvée pour les patients qui présentaient un score faible (0-1) ou intermédiaire (2-3), respectivement un risque augmenté de 50 % et de 40 % par rapport à un score cumulé fort (4-6). Une analyse de « mobilité sociale » complétant cette étude montre que de faibles conditions sociales et économiques dans l'enfance et à l'âge adulte, sont fortement liées à une augmentation du risque de SEP. Les transitions sociales, définies comme différence de SSE entre ces deux périodes de vie (faible dans l'enfance et élevé à l'âge adulte ou inversement) participeraient également à l'augmentation du risque de SEP. Indépendamment de la période de vie pendant laquelle des difficultés socio-économiques apparaissent, elles semblent avoir un impact néfaste sur le risque de développer une SEP. Il est important de noter que cette étude a été la première réalisée avec l'analyse de l'association SEP et SSE en ajustant sur les facteurs de risques héréditaires et environnementaux connus, montrant que l'association entre un faible niveau SSE et un haut risque de SEP est indépendante de ces différents facteurs.

p0895 Dans une étude récemment publiée à partir d'une cohorte nationale de 4 494 patients atteints de SEP et 9 193 parents frères et sœurs de ses patients dont les données ont été recueillies sur

plus de 50 ans, Bjornevik et Riise [26] ont mis en évidence qu'un haut niveau d'éducation correspondant aux niveaux pré-universitaire et universitaire était significativement associé à un plus faible risque de SEP parmi les patients dont les parents n'avaient pas atteint un niveau universitaire. Cependant cette association n'était pas retrouvée parmi les patients dont les parents avaient un niveau éducatif plus faible. Selon cette même étude, en 50 ans, le sens de l'association entre le niveau d'éducation, un marqueur validé de SSE, et le risque de SEP est probablement resté inchangé au sein de la population norvégienne.

Les facteurs environnementaux connus ne semblent expliquer que partiellement le lien entre SSE et risque de SEP. L'une des explications de cette relation passerait par des concepts biologiques. Les mécanismes biologiques médiateurs du lien entre SSE et l'occurrence de la SEP sont encore mal compris. L'implication des voies biologiques de la réponse au stress peut certainement expliquer une partie de ces mécanismes biologiques médiateurs. Un faible SSE expose les individus à de nombreux facteurs de stress psychosociaux [27]. La réponse biologique à ces facteurs de stress fait intervenir différents systèmes en interaction dynamique dont les systèmes nerveux, endocrinien, et immunitaire. L'augmentation de l'état de stress aurait un effet pro-inflammatoire par un mécanisme de dérégulation du système nerveux autonome et de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien en réponse à une sur-stimulation [28] et prédisposerait les individus à la maladie.

Le concept de l'incorporation biologique de p0905 l'environnement socio-économique *embodiment* réfère à « la façon dont nous incorporons comme tout organisme, littéralement, biologiquement, le monde dans lequel nous vivons, y compris nos circonstances sociales et écologiques » [29]. L'exposition au stress dès l'enfance et au cours de la vie conduit à une augmentation de *l'usure biologique globale résultant de l'adaptation à l'environnement via les systèmes de réponse au stress* (la charge allostatique). Suivant ce concept, l'incorporation biologique en fonction de l'environnement socio-économique peut expliquer le gradient social observé dans de nombreuses maladies chroniques [30], y compris dans la SEP [27].

st0235 **Le sens de l'association :
inversion au cours du temps
ou évolution méthodologique ?**

p0910 Les premières études historiques ont été réalisées dans les années 1960, à une période où la SEP était sous-diagnostiquée. En effet les connaissances et les techniques de diagnostic étaient encore limitées. D'un point de vue méthodologique, on remarque une progression au cours du temps, des études observationnelles comparatives sur des petits groupes de patients vers des études avec de réelles mesures d'association sur des cohortes beaucoup plus importantes.

p0915 Les modifications au cours du temps dans les relations entre le SSE et le risque de SEP relèveraient certainement autant d'un changement temporel dans la construction du SSE que des différences de designs des études. Par exemple, le niveau socioéducatif, largement utilisé dans les nombreuses études d'association abordées, a subi une grande évolution au cours du dernier siècle. Les personnes qui atteignaient le niveau universitaire étaient moins nombreuses en 1950 qu'aujourd'hui. De même une éducation universitaire n'avait pas la même répercussion il y a 60 ans sur le revenu acquis au cours de la vie et le rang social objectivement et subjectivement perçu.

p0920 Les principales études ont été menées dans des pays différents, présentant eux-mêmes des différences de niveau dans les inégalités sociales. Les études qui ne trouvaient aucune association entre niveau social et SSE provenaient des pays les plus égalitaires (Norvège, Suède, Danemark). Cependant les récentes études norvégiennes montrent que les inégalités socio-économiques influencent le risque de développer une SEP, dans le sens d'une augmentation inverse de ce risque. Parallèlement, la relation entre un SSE élevé et un risque élevé de SEP longtemps retrouvés dans des pays très inégalitaires comme les États-Unis ou l'Italie, semble évoluer en sens contraire depuis plusieurs années.

p0925 Au cours des années, il y a eu des modifications dans l'exposition aux risques et dans les comportements de santé des individus en fonction de la classe sociale. Le tabagisme et l'obésité par exemple sont devenus des habitudes

néfastes de santé plus présentes dans les catégories sociales les plus défavorisées que dans les catégories sociales les plus aisées. La relation entre SSE et le risque de SEP semble être soumise aux modifications des comportements au cours du temps. Le SIDA est une autre pathologie dans laquelle le lien est apparu avec le temps. Au début des années 1990, à l'apparition de la pathologie, tous les statuts socio-économiques étaient affectés sans différences. Puis avec l'avancée des connaissances scientifiques sur la maladie et son mode de contamination, les campagnes de prévention, la pathologie est apparue comme touchant principalement les milieux où la défavorisation sociale était la plus importante.

Nous devons prendre en considération l'importance du choix de l'indicateur de SSE utilisé dans les études. Dans les études qui montrent une association SSE élevé/risque de SEP élevé, il semble que le niveau d'éducation soit bien souvent pris en considération. Cet indicateur n'est pas seulement un indicateur de SSE mais il est également représentatif de différences dans les interactions sociales, les relations à la culture, les comportements, etc. Ce qui signifie que les inégalités socio-économiques face au risque de SEP vont au-delà du SSE.

st0240 **Relation entre le statut
socio-économique et la prise
en charge de la SEP**

Une autre approche des relations entre le SSE et la SEP, passe par l'étude de l'impact du SSE sur la prise en charge de la maladie. Les études sur les relations entre le SSE et la prise en charge de la SEP sont encore rares.

Des travaux américains ont mis en évidence que selon l'assurance médicale et le SSE, la prise en charge de la maladie était différente chez les patients les plus défavorisés. Ces derniers avaient très peu recours à des soins spécialisés [31]. Les patients SEP ne possédant pas d'assurance maladie et ayant un bas revenu familial étaient également les moins enclins à consulter un neurologue [32].

Récemment l'étude Owens *et al.* [9] menée dans les régions de Glasgow et Nottingham

au Royaume-Uni, montre que les populations atteintes de SEP des quartiers les plus socialement défavorisés ont une probabilité plus faible de se voir prescrire un traitement de fond, respectivement pour Nottingham et Glasgow OR = 0,984 IC 95 % [0,976-0,992] et OR = 0,985 IC 95 % [0,973-0,996].

p0950 Dans un travail récent, nous nous sommes intéressés à l'influence du SSE en utilisant l'EDI comme proxy sur le délai d'accès à un traitement de fond de 2^{de} ligne chez les patients atteints de SEP-RR en Normandie occidentale. Les premiers résultats suggèrent qu'à partir de 5 ans d'exposition à un traitement de fond de 1^{re} ligne, la probabilité de recevoir un traitement de 2^{de} ligne est 3 fois plus élevée pour les patients avec les plus faibles EDI (socio-économiquement les plus favorisés) HR = 3.14 IC95 % [1,72-5,72] comparé aux patients avec des EDI plus élevés [33].

p0955 Ces résultats demandent à être confirmés sur un plus grand nombre de patients et à plus grande échelle. En raison des différences entre les systèmes de soins des différents pays, les comparaisons inter-états seront toutefois très difficiles à réaliser.

st0245 Conclusion

p0960 Les relations entre facteurs socio-économiques et SEP font partie d'une thématique de recherche encore sous exploitée par rapport aux connaissances accumulées sur les inégalités sociales de santé dans d'autres pathologies comme notamment le cancer ou les maladies cardiovasculaires.

p0965 L'influence des facteurs socio-économiques sur le risque de SEP n'est pas retrouvée avec constance dans les études. Les études les plus récentes méthodologiquement plus abouties font pencher la balance en faveur d'un impact négatif d'un faible SSE sur le risque de SEP.

p0970 D'autres études multivariées sur le sujet sont requises avec une prise en compte des cofacteurs de risques déjà connus afin de mieux pouvoir statuer sur l'association. Les mécanismes qui relient le SSE et le risque de SEP ne sont pas tous identifiés et demeurent encore mal-compris.

3.3 L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

 *Le travail présenté ci-dessous a fait l'objet d'une publication soumise et en attente de décision après deux révisions dans le journal MSARD sous le titre « Socioeconomic deprivation increases the risk of disability in Multiple Sclerosis patients ».*

3.3.1 Le contexte et les objectifs

❖ Le contexte

Les facteurs de risques d'évolution de la SEP incluant la progression du handicap ont fait l'objet de nombreuses études. Certains paramètres cliniques influençant l'évolution sont retrouvés avec constance, notamment le nombre et le type de poussées dans les premières années de maladie (Binqet et al., 2006; Confavreux et al., 2000), l'âge au début de la maladie (Manouchehrinia et al., 2017; Scalfari et al., 2016, 2011) et la conversion en forme SEP-SP (Scalfari et al., 2014). Un début de SEP après 40 ans, des poussées fréquentes ($n \geq 3$ poussées) dans les deux premières années et un passage précoce d'une forme initiale SEP-RR à une forme progressive sont associés avec un risque élevé d'atteindre rapidement un haut degré de handicap (Leray et al., 2010; Antonio Scalfari et al., 2013b).

Dans ce manuscrit, l'association entre évolution de la maladie et certains facteurs de risque d'origine environnementale a déjà été abordée (**cf. PARTIE 1 : chapitre 1.6.2**). Aux regards des liens relationnels entre les déterminants socio-économiques et les facteurs de risques, le niveau socio-économique peut être envisagé comme un potentiel facteur de risque supplémentaire de handicap chez les patients SEP. En effet, un niveau socio-économique défavorable est lié à une aggravation du handicap toutes causes confondues dans la population générale (Mathieu D. Philibert et al., 2013; M. D. Philibert et al., 2013) et également à l'évolution du handicap lorsque celui-ci est secondaire à une pathologie chronique telle qu'un diabète, un AVC ou des troubles rénaux (Plantinga et al., 2011; Schmitz et al., 2009; Weir et al., 2005). Dans plusieurs études de cohortes un lien entre l'origine ethnique et le handicap (Debouverie et al., 2007; Marrie et al., 2006; Sidhom et al., 2017) a clairement été établi. Pour exemple, des population SEP immigrés Nord-Africaines de premières et secondes générations en France atteignent des niveaux handicap modéré (EDSS 4) et important (EDSS 6) plus rapidement que des patients avec des origines Européennes (Debouverie et al., 2007)(Sidhom et al., 2017).

L'origine ethnique, et à fortiori l'immigration étant reconnus comme facteurs de vulnérabilité socio-économique, le niveau socio-économique est très certainement un facteur

confondant de cette association (Nazroo, 2003). Une étude de Marie (Marrie et al., 2006) montre une association entre niveaux de différents types handicaps (sévère versus léger) et (important versus modéré) avec l'origine ethnique (Caucasienne versus Afro-américaine) des patients atteints de SEP. Les patients afro-américains semblent avoir un risque plus élevé de handicap important en comparaison des patients d'origine caucasienne. Cependant lorsque le modèle de régression logistique utilisé dans cette étude est ajusté sur les variables socio-économiques (niveau d'éducation, revenu annuel et type d'assurance santé), la force de l'association est bien moins importante (cf : LES ANNEXES page 217).

À notre connaissance seulement 3 études se sont intéressées directement au lien entre déterminants socio-économiques et risque de handicap (Briggs et al., 2019; D'hooghe et al., 2016; Harding et al., 2019).

❖ Les objectifs

Le premier objectif était de rechercher l'influence des déterminants socio-économiques sur l'évolution de la maladie en prenant en considération les délais d'atteinte de 2 niveaux de handicap seuils approchés par les scores EDSS.

- Le délai pour atteindre niveau de handicap modéré approché par le score EDSS 4 (Figure 46 page 90, délai 1)
- Le délai pour atteindre le niveau de handicap modéré approché par le score EDSS 6 (Figure 46 page 90, délai 2)

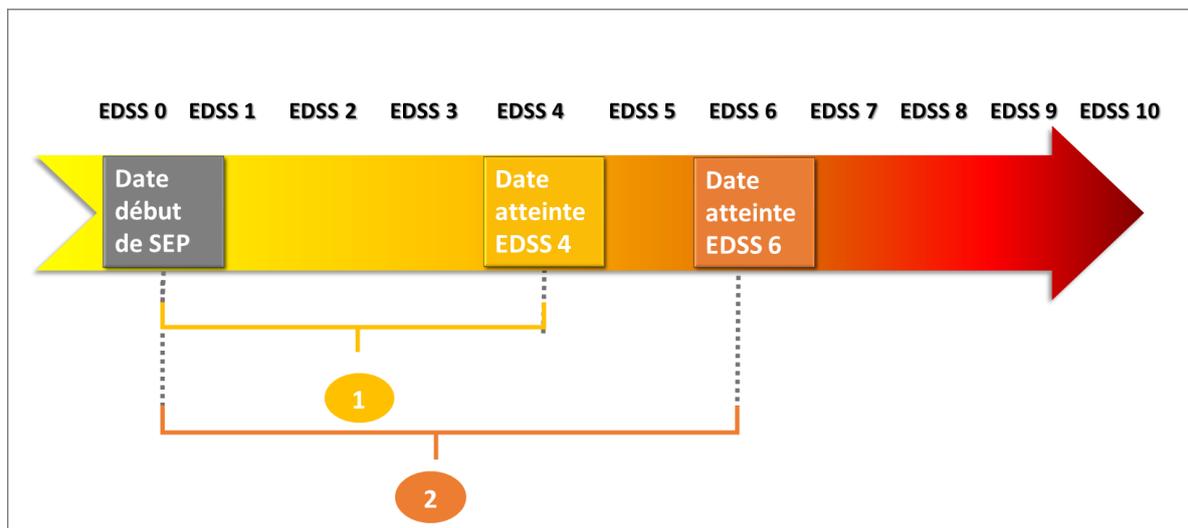


Figure 46 : Délais d'atteinte de 2 niveaux de handicap seuils étudiés dans l'évolution de la SEP.

3.3.2 Les matériels et méthodes

❖ La population de l'étude

L'observatoire Français de la SEP compte à l'heure actuelle 23 centres répartis sur l'ensemble du territoire français. Tous ces centres disposent d'une base de données des patients suivis dans leur centre régie par le logiciel EDMUS® (Cotton et al., 2015). Les données utilisées dans cette étude sont issues des 3 bases respectives de CAEN, ROUEN et LILLE. Nous avons inclus les patients de plus de 15 ans diagnostiqués initialement avec une SEP de forme RR selon les critères de Poser 1982 et de McDonald 2001 et ayant commencé leur maladie entre le 1er Janvier 1982 et le 1er Janvier 2017 (N=4498) (cf. **Figure 54 page 127**).

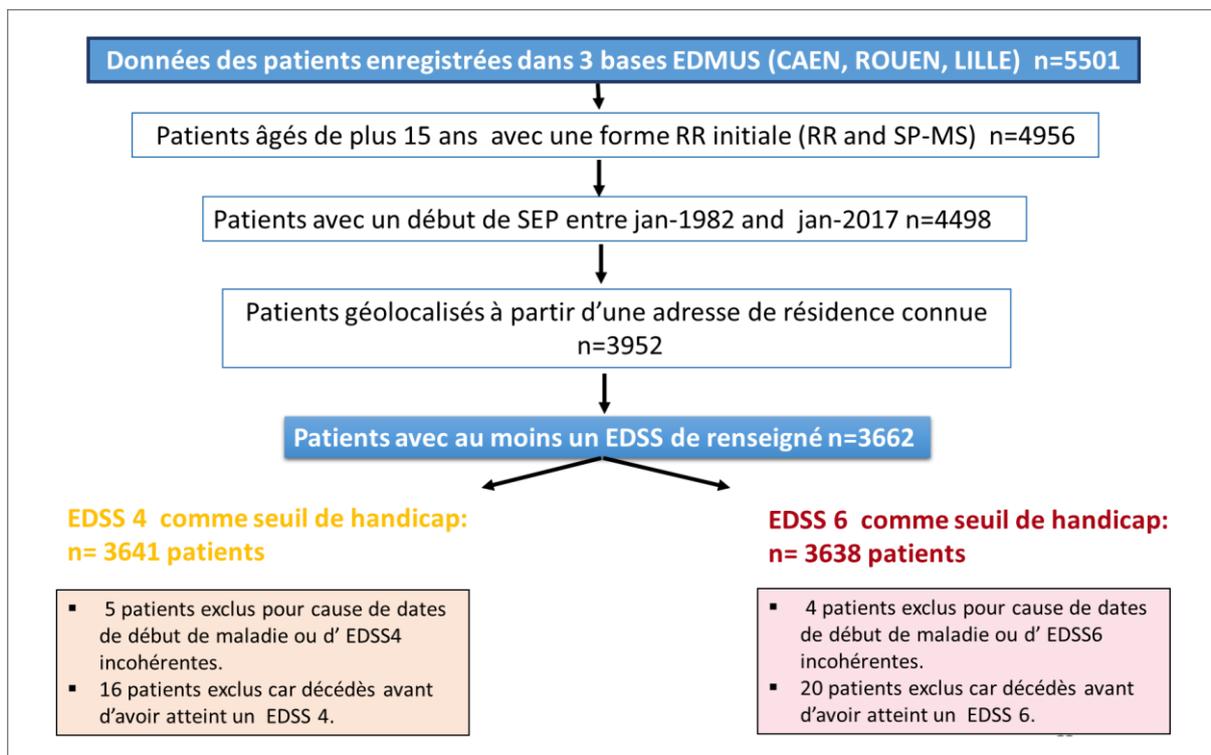


Figure 54: Flow chart de la population d'intérêt issue de 3 bases EDMUS dans 3 centres OFSEP (Caen, Rouen Lille).

Le recueil des données et leur utilisation dans un cadre de recherche clinique ou épidémiologique est approuvé par la CNIL après demande de chaque centre : CNIL-N° 1024268 (Caen), CNIL-N° 101 1634682 (Rouen), CNIL-N° 1177070 (Lille).

❖ Évaluation du SSE

La variable socio-économique est une variable écologique, basée sur la géolocalisation de la résidence selon le Système Information Geographic (SIG) ARCGIS 10.2® à l'intérieur d'un IRIS. L'IRIS est la plus petite unité de découpage géographique pour laquelle un recensement est disponible. On considère qu'au sein d'un même IRIS, la population présente

un niveau socio-économique homogène. Afin d'attribuer un score de social deprivation aux patients géolocalisés dans chaque IRIS, nous avons utilisé l'EDI (Pornet et al., 2012). L'EDI est un indicateur/proxy composite qui prend en compte les notions de pauvreté objective et pauvreté subjective, les paramètres inclus dans l'EDI proviennent de l'étude EU-SILC 2011 (*European Statistics on Income and Living Conditions*) mise en relation avec les données de recensement de la population nationale française. Chaque adresse postale renseignée dans notre base de données a été traitée en 2 deux étapes. Premièrement par le SIG selon un procédé automatisé et deuxièmement par l'intervention un technicien en cas de non-correspondance. Un SIG est composé de plusieurs localisateurs d'adresses qui travaillent en séries et qui définissent selon la sensibilité orthographique des scores candidats et de scores d'appariement. Une fois la géolocalisation terminée selon des coordonnées géographiques x_i et y_i , un IRIS est attribué à l'adresse postale du patient et un score socio-économique agrégée est ainsi rattaché à l'IRIS et par conséquent au patient.

L'EDI est utilisé dans cette étude sous forme de variable catégorielle, pour mettre en évidence un éventuel gradient de santé et afin d'anticiper d'éventuelles comparaison avec d'autres études. Les scores de l'EDI sont distribués en quintiles calculés selon le taux de distribution nationale. Avec ce processus, nous avons pu attribuer un score EDI à 3952 patients soit à 87% de notre population d'intérêt.

❖ **Évaluation du Handicap**

Le niveau de handicap a été évalué dans cette étude par le score EDSS, en prenant comme seuils d'intérêt pour un niveau modéré l'EDSS 4 et pour un niveau élevé (EDSS 6). La variable expliquée a été définie comme le délai (en années) entre la date de début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS seuil (EDSS4 et EDSS6). Si le premier EDSS renseigné été égal à 4 (N=248 ; 6,8%) ou 6 (n=209 ; 5,7%), le délai était considéré égal à une demi-journée, pour que ce délai puisse contribuer dans le modèle de survie. Pour les dates de l'atteinte de l'EDSS 4 (n=346) ou de l'EDSS 6 (n=123) manquantes, une imputation simple a été réalisée en calculant la date médiane entre les dates de l'EDSS précédent et du suivant. L'évènement d'intérêt pour l'ensemble de l'étude est l'atteinte de EDSS 4 ou de l'EDSS 6. Pour les patients qui n'ont jamais atteint ces EDSS, le délai a été censuré à la date du dernier EDSS connu (**cf Figure 55 page 129**)

❖ **Analyses statistiques**

La date de fin d'inclusion a été établie afin de s'assurer que les données étaient renseignées. La date de point a été fixée au 30 juin 2017. La même population d'étude a été utilisée pour analyser l'EDSS 4 et l'EDSS 6. La différence entre les deux effectifs est due aux exclusions pour cause de dates d'évènements incohérentes ou de décès avant l'évènement. (cf. Figure 54 page 127).

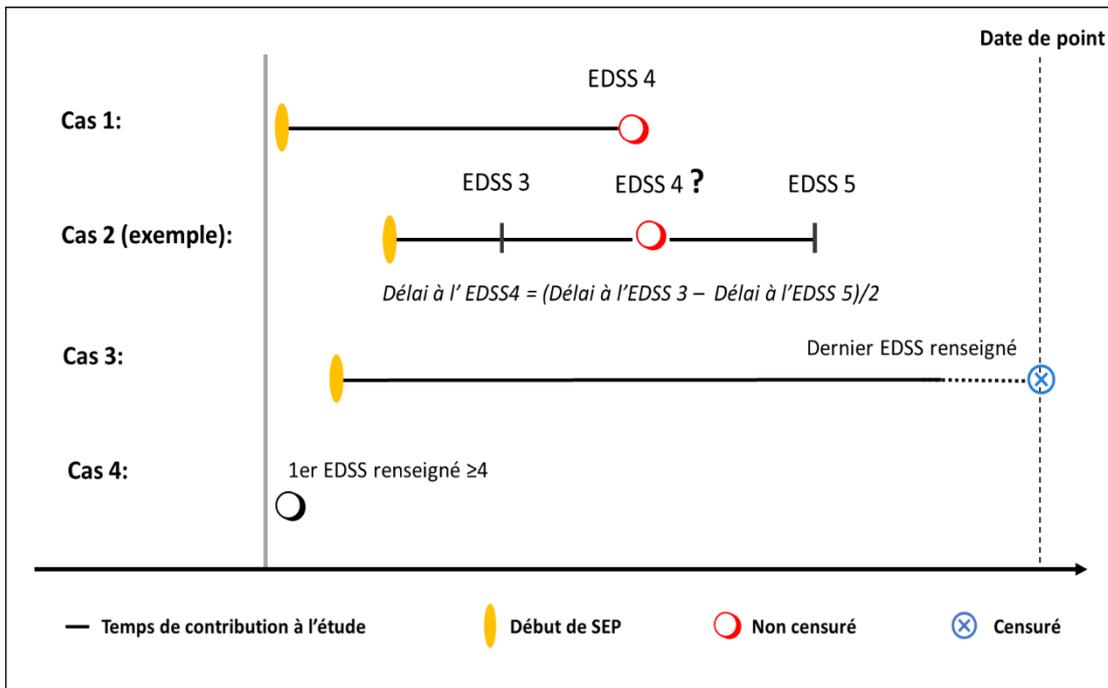


Figure 55 : Stratégie utilisée pour censurer les patients en prenant l'EDSS 4 comme évènement d'intérêt. La même stratégie de censure a été utilisée avec l'EDSS 6 comme évènement d'intérêt.

EDSS: Extended Disability Status Scale

L'estimateur de Kaplan-Meier (KM) nous a permis d'obtenir une représentation graphique des différentes variables catégorielles (le sexe, la forme de SEP à la date de point, l'âge au début de la maladie, le nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie, le nombre de traitements de fonds initiés et le quintile de l'EDI). Pour chaque analyse de KM stratifiée univariée, un test de log-rank a été réalisé afin de détecter les différences entre les groupes de population dans la probabilité d'atteindre un EDSS 4 et d'atteindre un EDSS 6.

Plusieurs modèles de régression de Cox à risques proportionnels ont été réalisés avec comme variable dépendante l'atteinte de l'EDSS 4 et EDSS6 et le quintile de l'EDI comme variable indépendante. Les variables suivantes : le sexe, la forme de SEP à la date de point, l'âge au début de la maladie, le nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie, le nombre de traitements de fonds initiés avant l'atteinte de l'EDSS 4 et de l'EDSS 6 ou par défaut à la date du dernier EDSS renseigné ont été utilisées comme covariables

indépendantes d'ajustement dans ces modèles.

Nous avons mené deux analyses en sous-groupes avec le même modèle de Cox, la première en sélectionnant uniquement la population SEP-RR qui n'a pas converti en forme progressive et la seconde sur les patients pour lesquels au moins un DMT avait été initié.

Toutes les analyses statistiques ont été conduites à l'aide des logiciels SAS version 9.4 et STATA IC/SE 14. Le seuil de significativité a été fixé à p-value supérieure ou égale à 0,05.

3.3.3 Les résultats

Dans notre population d'étude la majorité des patients était de sexe féminin (71,9% ; n=2664). L'âge moyen de début de maladie était de 32,2 ans (ET=9,7 ans) et un âge de début de maladie s'étendant de 15 à 75 ans. Les patients de moins de 15 ans ont été exclus.

La valeur médiane du premier EDSS renseignée était de 2,5 (ET=2) s'étendant de 0 à 9,5.

Parmi notre population d'étude, 1684 patients (46%) ont atteint l'EDSS 4 et 1005 patients (28%) l'EDSS 6. Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques de la population d'intérêt en fonction de l'atteinte de l'EDSS 4 et de l'EDSS 6 sont présentés dans les (cf. **Tableau 18 page 135, Tableau 19 page 136**), en faisant figurer les délais médians d'atteinte de ses EDSS.

❖ Influence du statut socio-économique sur le risque de handicap.

En comparaison au quintile-1, le temps médian pour atteindre l'EDSS 4 pour les patients du quintile 5 est inférieur de 2,79 années. Le risque (HR) d'atteindre l'EDSS 4 augmente graduellement avec le niveau de défavorisation (p-value de la tendance >0,0001) : quintile-2 (HR=0,93 95% IC [0,77-1,13]), quintile-3 (HR=1,11 95% IC [0,93-1,33]), quintile-4 (HR=1,15 95% IC [0,97-1,33]), et quintile-5 (HR=1,37 95% IC [1,17-1,60]) comparativement au quintile 1 choisi comme référence dans l'ensemble des modèles.

Dans le modèle multivarié avec un ajustement sur le sexe, la forme de maladie à la date de point et le nombre de poussées dans les deux premières années de maladie, une tendance continue était observée du quintile de l'EDI le plus faible au quintile le plus élevé dans l'association entre l'EDI et le risque d'atteindre l'EDSS4 (p-trend<0,001). Les scores de l'EDI les plus élevés (quintiles 4 et 5) étaient associés à un risque significativement plus important d'atteindre l'EDSS 4 comparé au quintile 1 : EDI-Q4 HR=1,20 95% IC [1,01-1,42] et EDI-Q5 HR=1,44 95% IC [1,23-1,68] (cf. **Tableau 20 page 137 et Figure 56 page 131**).

Après avoir réalisé un ajustement supplémentaire sur le nombre de traitements initiés, le risque d'atteindre un EDSS 4 augmentait de façon significative et graduellement avec le

niveau de défavorisation socio-économique, des quintiles les plus faibles (quintiles 1 et 2) aux quintiles intermédiaires (quintiles 3 et 4) HR=1,19 95% IC [1,00-1,40], et au quintile représentant le niveau de défavorisation socio-économique le plus fort (quintile 5) HR=1,40 95% IC [1,20-1,64].

En ne considérant que les patients SEP-RR et en ajustant le modèle sur les mêmes covariables, on retrouve la tendance continue précédente dans l'association entre les quintiles de l'EDI et l'augmentation du risque d'atteindre l'EDSS 4. Le quintile 5 de l'EDI est également associé à un risque plus élevé d'atteindre l'EDSS comparativement au quintile 1, HR=1,44 IC 95% [1,17-1,77].

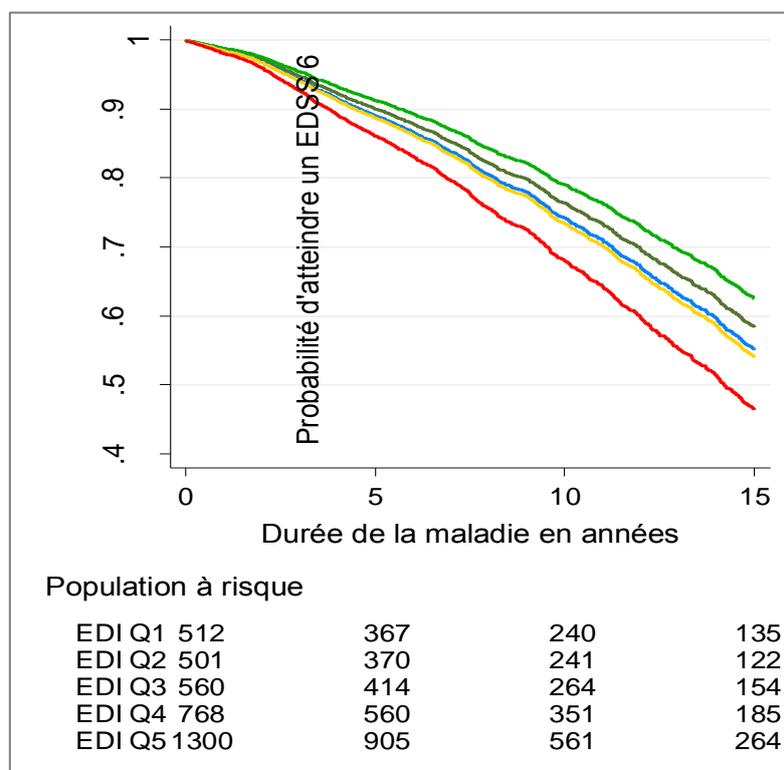


Figure 56 : Influence de la défavorisation socio-économique sur le risque de handicap modéré chez les patients SEP. Modèle de Cox à risque proportionnel ajusté pour estimer le risque d'atteindre un EDSS 4. La variable quintile de l'EDI a été utilisée comme marqueur de défavorisation socio-économique.

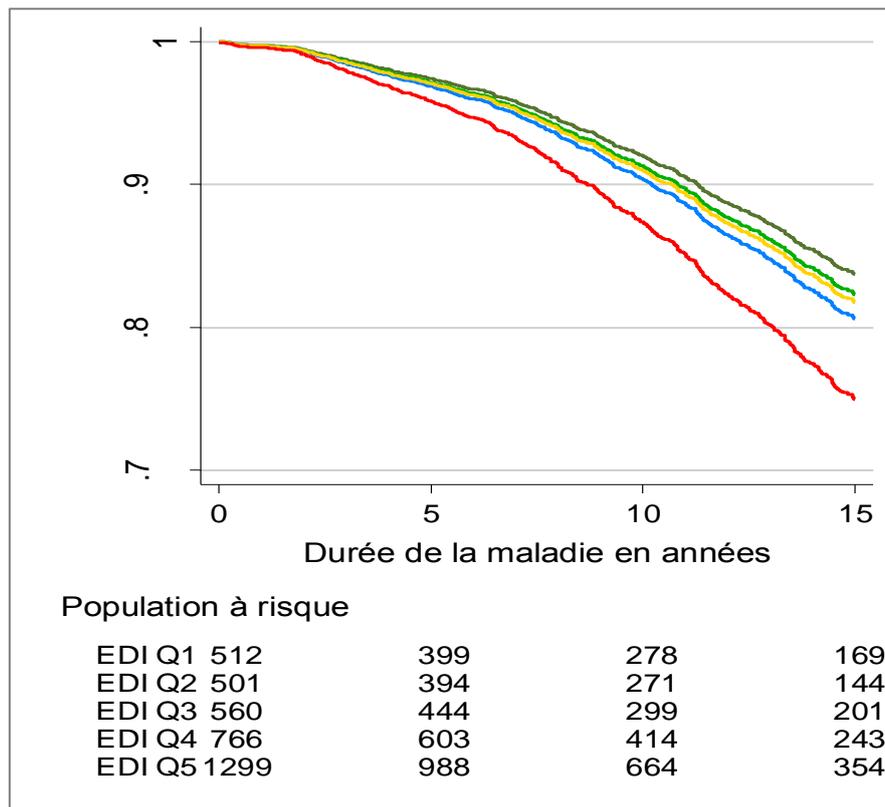


Figure 57 : Influence de la défavorisation socio-économique sur le risque de handicap élevé chez les patients SEP. Modèle de Cox à risque proportionnel ajusté pour estimer le risque d'atteindre un EDSS 6. La variable quintile de l'EDI a été utilisée comme marqueur de défavorisation socio-économique.

En réalisant le modèle de Cox multivarié avec un sous-groupe de patients n'incluant que ceux ayant reçu au moins un DMT, la tendance est conservée. Le risque d'atteindre un EDSS 4 pour les patients les plus socio-économiquement défavorisés reste significativement plus élevé que pour les patients les moins défavorisés.

Comparé aux patients du quintile 1, le temps médian pour atteindre l'EDSS 6 était diminué de 1,5 ans chez les patients du quintile 5 et le risque (HR) correspondant était significativement plus élevé (HRa=1,32 95% CI [1,09-1,61]).

Après avoir utilisé le sexe, la forme de la maladie à la date de point et le nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie comme covariables d'ajustement de l'analyse multivariée, le quintile 5 de l'EDI était significativement associé à un risque plus élevé d'atteindre l'EDSS 6 en comparaison du quintile 1, EDI-quintile 5 HRa=1,39 95% IC [1,14-1,70]. Lorsque l'on ajuste le modèle sur le nombre de traitements de fond initiés, l'association entre le quintile 5 de l'EDI et le risque de handicap approché par l'EDSS 6 sont similaires.

Si on exclut les formes SEP-SP de l'analyse multivariée, le quintile 5 de l'EDI reste

significativement associé à un risque plus important d'atteindre l'EDSS 6 que les patients du quintile 1 : HR=1,41 95% IC [1,03-1,93].

Pour le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'au moins un DMT les patients les plus socio-économiquement défavorisés présentent un risque significativement augmenté d'atteindre un EDSS 6 que les patients du quintile 1 : quintile 5 HRa=1.42 95% CI [1,13-1,75].

Pour nous assurer que l'imputation simple réalisée pour traiter les dates d'EDSS seuils manquantes ne modifiait pas l'association, nous avons conduit 2 analyses de sensibilité sans imputation préalable sur les 3295 patients dont les dates d'EDSS 4 étaient renseignées et sur les 3515 patients dont les dates d'EDSS 6 étaient renseignées. À la suite de l'ajustement sur le sexe, l'âge de début de maladie, le nombre de poussées dans les deux premières années et le nombre de traitements de fonds initiés, les résultats étaient extrêmement proches de ceux présentés dans les tableaux. Les patients du quintile 5 ont significativement un risque plus élevé d'atteindre à la fois l'EDSS 4 et l'EDSS 6 que ceux du quintile 1 respectivement (HRa=1,42 95%IC [1,19-1,68]) et (HRa=1,33 95%IC [1,08-1,64]).

❖ Influence des facteurs cliniques sur le handicap.

Dans le modèle univarié de Cox stratifié sur la forme de SEP, l'existence d'une conversion vers une forme progressive autrement dit le passage à une forme SP est relié à un plus fort risque d'atteindre un EDSS 4 et un EDSS 6. Le risque d'atteindre un EDSS 4 ou un EDSS 6 était plus important pour les hommes que pour les femmes, respectivement HR=1,16 95% CI [1,05-1,29] et HR=1,28 95% CI [1,12-1,46]. La survenue de plus d'une poussée dans les deux premières années augmentait significativement le risque d'atteindre un EDSS 4 et un EDSS 6. Le risque était d'autant plus important au-delà de deux poussées survenues au cours deux premières années de maladie : respectivement EDSS 4 HR=2,11 95% CI [1,87-2,38] et EDSS 6 HR=1,90 95% CI [1,63-2,22].

Un début de maladie après l'âge de 25 ans était significativement associé à un risque plus élevé d'atteindre un EDSS 4 et un début de maladie après l'âge de 35 ans à un risque plus élevé d'atteindre un EDSS 6 après ajustement sur le sexe, la forme de SEP et le nombre de poussées dans les deux premières années.

La majorité des patients avaient reçu au moins un DMT avant d'avoir atteint un EDSS 4 (n=2898, 80%) ou un EDSS 6 (n=3050 ; 84%). Le fait d'avoir reçu plus d'un DMT était associé significativement à un risque plus faible d'atteindre l'EDSS 4 HR=0,66 IC95% [0,58-0,74] et EDSS 6 HR=0,75 IC 95% [0,63-0,89]. Après ajustement sur le sexe, la forme de SEP, l'âge du début de maladie et le nombre de poussées dans les 2 premières années, le risque d'atteindre un EDSS 4 reste significativement plus élevé chez les patients qui ont reçu au moins 2

traitements de fond HRa=0,72 CI 95% [0.63-0.82]. Néanmoins, la diminution du risque d'atteindre l'EDSS 6 selon le nombre de traitements de fond n'est plus significatif après l'ajustement.

Tableau 18 : Caractéristiques des patients diagnostiqués avec une SEP de 1982 à 2016

Facteur	EDSS 4 comme seuil de handicap				p-value (b)
	Nombre de patients SEP	EDSS 4 non atteint	EDSS 4 atteint	Délai médian (années) (a)	
Sexe					0,0049
Femmes	2623(72%)	1430	1193	15,61[14,99-16,41]	
Hommes	1018(28%)	527	491	14,4[13,35-15,58]	
Forme de SEP					<0,0001
RR	2889(79%)	1943	946	18,48[17,86-19,65]	
SP	752(21%)	14	738	11,26[10,65-11,98]	
Âge au début de la maladie (années)					<0,0001
[15-25[957(26%)	579	378	18,18[17,25-19,92]	
[25-35[1359(37%)	760	599	16,72[15,32-17,64]	
[35-45[921(25%)	432	489	13,02[12,09-14,07]	
[45-55[352(10%)	166	186	10,02[9,01-12,04]	
>55	52(1%)	20	32	6,75[4,08-15,74]	
Nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie					<0,0001
1 poussée	1823(50%)	994	829	17,51[17,01-18,22]	
2 poussées	984(27%)	542	442	14,24[12,99-15,26]	
>2 poussées	834(23%)	421	413	11,67[10,6-12,86]	
Nombre de traitements de fond administrés					<0,0001
Aucun	743(20%)	374	369	13,38[12,36-14,96]	
1 traitement	1253(34%)	661	592	14[12,99-14,65]	
>1 traitements	1645(45%)	922	723	17,24[16,45-17,86]	
Niveau de défavorisation sociale (quintiles)					<0,0001
EDI-Q1	512(14%)	292	220	16,28[15,01-18,4]	
EDI-Q2	501(14%)	306	195	17,86[16,45-19,26]	
EDI-Q3	560(15%)	297	263	16,46[14,63-17,39]	
EDI-Q4	768(21%)	412	356	15,34[14,31-16,91]	
EDI-Q5	1300(36%)	650	650	13,62[12,85-14,59]	

(a) Délais médians pour atteindre l' EDSS 4 estimé par méthode de survie de Kaplan-Meier.

(b) Test du Log-rank test pour déterminer la significativité.

Tableau 19 : Caractéristiques des patients diagnostiqués avec une SEP de 1982 à 2016.

Facteur	EDSS 6 comme seuil de handicap				p-value ((b))
	Nombre de patients SEP	EDSS 6 non atteint	EDSS 6 atteint	Délai médian (en années) (a)	
Sexe					0,0004
Femmes	2619(72%)	1926	693	22,32[21,39-23,1]	
Hommes	1019(28%)	707	312	20,31[19,34-21,47]	
Forme de SEP					<0,0001
RR	2888(79%)	2509	379	29,96[27,42-,]	
SP	750(21%)	124	626	14,65[13,95-15,53]	
Âge au début de la maladie (en années)					<0,0001
[15-25[957(26%)	738	219	25,06[23,45-26,28]	
[25-35[1356(37%)	1014	342	22,96[21,76-24,38]	
[35-45[921(25%)	623	298	19,17[18,17-20,31]	
[45-55[352(10%)	227	125	15,49[13,82-17,18]	
>55	52(1%)	31	21	18,13[8-20,78]	
Nombre de poussées dans les 2 premières années					<0,0001
1 poussée	1822(50%)	1309	513	22,86[22,04-24,33]	
2 poussées	983(27%)	738	245	20,82[19,18-22,12]	
>2 poussées	833(23%)	586	247	19,17[17,32-21,32]	
Nombre de traitements administrés					0,0016
None	588(16%)	423	165	19,79[18,01-21,25]	
1 DMT	1099(30%)	821	278	21,28[19,97-22,73]	
>1 DMT	1951(54%)	1389	562	22,48[21,53-23,45]	
Niveau de défavorisation socio-économique (quintiles)					0,0025
EDI-Q1	512(14%)	378	134	22,49[20,78-24,84]	
EDI-Q2	501(14%)	374	127	22,61[19,99-25,31]	
EDI-Q3	560(15%)	404	156	22,73[19,88-25,06]	
EDI-Q4	766(21%)	568	198	22,04[20,87-24,42]	
EDI-Q5	1299(36%)	909	390	20,96[20,06-21,61]	

(a) Délais médians pour atteindre les EDSS 6 estimé par méthode de survie de Kaplan-Meier.

(b) Test du Log-rank test pour déterminer la significativité.

Tableau 20 : Association entre le niveau de déprivation socio-économique et le risque d'atteindre un EDSS 4 chez les patients SEP.

Facteur	Risque d'atteindre un EDSS 4	
	HRa IC95%	p-value (b)
Sexe		0,0101
Femmes	1 (Référence)	
Hommes	1,15[1,03-1,28]	
Forme de SEP		<0,0001
RR	1 (Référence)	
SP	2,19[1,99-2,42]	
Âge au début de la maladie (en années)		<0,0001
[15-25[1 (Référence)	
[25-35[1,18[1,03-1,34]	
[35-45[1,55[1,35-1,78]	
[45-55[2,39[2,00-2,87]	
>55	2,71[1,87-3,93]	
Nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie		<0,0001
1 poussée	1 (Référence)	
2 poussées	1,66[1,48-1,87]	
>2 poussées	2,45[2,17-2,78]	
Nombre de traitements de fond		<0,0001
Aucun	1 (Référence)	
1 traitement	0,96[0,84-1,1]	
>1 traitements	0,73[0,64-0,83]	
Niveau de défavorisation socio-économique (quintiles)		<0,0001
EDI-Q1	1 (Référence)	
EDI-Q2	0,89[0,74-1,09]	
EDI-Q3	1,19[1,00-1,43]	
EDI-Q4	1,19[1,00-1,4]	
EDI-Q5	1,4[1,20-1,64]	

HRa Hazard ratios ajustés. **IC95%** : Intervalle de confiance à 95%

EDI : European Deprivation Index

(b) Test du Log-rank test pour déterminer la significativité.

Tableau 21 : Association entre le niveau de deprivation socio-économique et le risque d'atteindre un EDSS 6 chez les patients SEP. Hazard ratios ajustés.

Facteur	Risque d'atteindre un EDSS 6	
	HRa IC95%	p-value (LR test) (b)
Sexe		0,0049
Femmes	1 (Référence)	
Hommes	1,22[1,06-1,39]	
Forme de SEP		<0,0001
RR	1 (Référence)	
SP	4,04[3,54-4,6]	
Âge au début de la maladie (en années)		<0,0001
[15-25[1 (Référence)	
[25-35[1,13[0,95-1,34]	
[35-45[1,44[1,2-1,72]	
[45-55[2,64[2,1-3,31]	
>55	3,27[2,05-5,22]	
Nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie		<0,0001
1 poussée	1 (Référence)	
2 poussées	1,44[1,23-1,68]	
>2 poussées	2,02[1,72-2,36]	
Nombre de traitements de fond		0,4697
Aucun	1 (Référence)	
1 traitement	0,96[0,78-1,17]	
>1 traitements	0,9[0,75-1,08]	
Niveau de défavorisation socio-économique (quintiles)		0,0008
EDI-Q1	1 (Référence)	
EDI-Q2	0,99[0,78-1,26]	
EDI-Q3	1,11[0,88-1,39]	
EDI-Q4	1,07[0,86-1,33]	
EDI-Q5	1,38[1,13-1,69]	

HRa Hazard ratios ajustés. **IC95%** : Intervalle de confiance à 95%

EDI : European Deprivation Index

(b) Test du Log-rank test pour déterminer la significativité.

3.4 PUBLICATION DE THÈSE N°3

*Manuscript

[Click here to view linked References](#)

Socioeconomic deprivation increases the risk of disability in Multiple Sclerosis patients.

Authors:

Floriane Calocer PharmD ^{1,2}; floriane.calocer@outlook.fr; <https://orcid.org/0000-0001-6021-7197>

¹ Department of Neurology, MS Expert Center, Caen University Hospital Centre, Caen, France.

² Réseau Bas-Normand Pour la Prise en Charge de la SEP, Caen, France.

Olivier Dejaradin, PhD ³; olivier.dejar@unicaen.fr; <https://orcid.org/0000-0002-6561-1430>

³ INSERM U1086 ANTICIPE Pôle de Recherche CHU Caen, Caen, France

Arnaud Kwiatkowski, MD-PhD ⁴; kwiatkowski.arnaud@ghicl.net

⁴ Department of Neurology, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL), Catholic University of Lille, Lille, France

Bertrand Bourre, MD ⁵; bertrand.bourre@chu-rouen.fr

⁵ Department of Neurology Rouen University Hospital, F-76000 Rouen, France

Patrick Vermersch, MD-PhD ⁶; patrick.vermersch@univ-lille2.fr; <https://orcid.org/0000-0003-0997-8817>

⁶ Univ. Lille, CHU Lille, LIRIC INSERM U995, FHU Imminent, F-59000 Lille, France

Patrick Hautecoeur, MD ⁴; hautecoeur.patrick@ghicl.net

⁴ Department of Neurology, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL), Catholic University of Lille, Lille, France

Guy Launoy, MD-PhD ³; guy.launoy@unicaen.fr; <https://orcid.org/0000-0002-7052-0242>

³ INSERM U1086 ANTICIPE Pôle de Recherche CHU Caen, Caen, France

Gilles Defer, MD ^{1,2}; defer-gi@chu-caen.fr

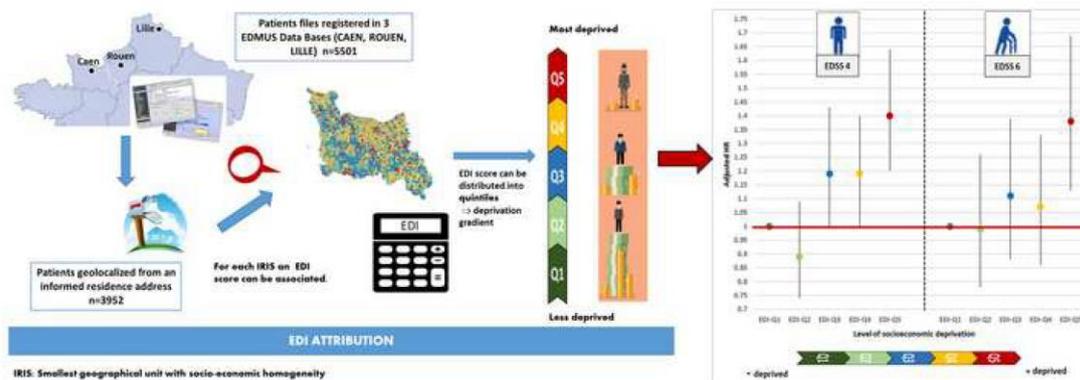
¹ Department of Neurology, MS Expert Center, Caen University Hospital Centre, Caen, France.

² Réseau Bas-Normand Pour la Prise en Charge de la SEP, Caen, France.

Corresponding author : Floriane Calocer, CHU de Caen, Department of Neurology, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CEDEX 9 Caen, France. floriane.calocer@outlook.fr

Key words: Multiple Sclerosis, epidemiology, SocioEconomic Status, socioeconomic deprivation, disability progression.

Graphical Abstract



*Highlights (for review)

Highlights

- Socioeconomic status (SES) was poorly reported as a risk factor of disability in MS.
- SES and clinical data of 3641 patients from 3 centres of the OFSEP were analysed.
- European Deprivation Index (EDI) is a relevant SES indicator at neighbourhood-level.
- Low SES worsens the risk of reaching moderate level of disability EDSS4.
- Low SES worsens the risk of reaching high level of disability EDSS6.
- Interactions between biology, lifestyles and healthcare may explain this association.

ABSTRACT

1 **Background:** Little is known about the association between socioeconomic status and disability risk in
2 MS patients.
3

4
5 **Objective:** The aim of this study was to assess the influence of socioeconomic deprivation on the
6
7 disability risk in MS patients.
8

9
10 **Methods:** 4498 patients with a relapsing MS disease onset between 1982 and 2016 were included in the
11
12 databases of 3 MS expert centres (Caen, Rouen, Lille) of the French Observatory for MS (OFSEP). Overall,
13
14 sociodemographic and clinical data of 3641 patients were used for the analysis. The EDI (European
15
16 Deprivation Index), an ecological and composite indicator was used to assess the level of socioeconomic
17
18 deprivation. Comparisons of time to reach EDSS 4 and EDSS 6 (chosen as disability milestones) according
19
20 to EDI quintiles were performed by Kaplan-Meier analysis. Cox proportional hazard models were also
21
22 conducted to assess this risk according to EDI quintiles with adjustment for sex, MS form and age at disease
23
24 onset.
25
26
27
28

29
30 **Results:** In the study population (n=3641), most patients were women (71.9%; n =2664). The mean age at
31
32 disease onset was 32.2 (SD =9.7) years. 1684 (46%) patients reached EDSS 4 and 1005 (28%) reached
33
34 EDSS 6. The risk of reaching EDSS 4 and EDSS 6 in more socioeconomically deprived patients (EDI Q5)
35
36 was independently higher than in the less socioeconomically deprived patients (EDI Q1) (HR=1.37 95%CI
37
38 [1.15-1.64]) to reach EDSS 4 and (HR=1.42 95%CI [1.13-1.75]) to reach EDSS 6.
39
40
41
42

43 **Conclusions:** Socioeconomic deprivation contributes to disability risk in MS patients. Better knowledge
44
45 of socioeconomic disparities in MS might help adapting care to different settings and lead to an
46
47 improvement in the quality of care given to more deprived patients.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 INTRODUCTION

1 Socioeconomic status (SES) is closely linked to the geographical, social and educational environment and
2 other modifiable risk factors, all of which obviously impact patients' health (Chen and Miller, 2013). SES
3
4 has been demonstrated to have a profound influence on the occurrence and on access to health care and even
5
6 on mortality of many chronic diseases like cancer, infectious and cardiovascular diseases. It has also been
7
8 associated with worsening disability and the incidence of disability in the general population, and to the
9
10 disability course due to chronic diseases such as diabetes, stroke, kidney diseases (Pérez-Hernández and al.,
11
12 2019).
13
14

15
16
17 Low SES has been shown to be a risk factor of the disease in large cohorts of MS patients (Bjørnevik and
18
19 al., 2016; Briggs and al., 2014; Nielsen and al., 2013) and other studies have shown a relationship between
20
21 ethnicity and disability in them. For example first-and second-generation North African immigrants to
22
23 France reached Expanded Disability Status Scale (EDSS) 4 and 6 sooner than patients of European descent
24
25 (Sidhom and al., 2017). A study using the North American Research Committee on Multiple Sclerosis
26
27 (NARCOMS) data, highlighted that if African Americans have a greater risk of disability than Caucasians
28
29 Americans, failure to perform adjustment for SES clearly overestimated this association up to 25% (Marrie
30
31 and al., 2006). Indeed immigration is a well-known factor of socioeconomic vulnerability, and SES
32
33 obviously played a role in this process (Nazroo, 2003).
34
35
36

37
38
39 The association of SES with risk of disability was investigated only in few studies. Relationships between
40
41 lifestyle factors, such as smoking and comorbidities, and progression of disability showed that there is
42
43 possibly a dependent effect of SES (Briggs and al., 2019; Harding and al., 2019). Therefore, SES might
44
45 impact disability risk in MS patients, besides classical factors like, age at MS onset, early relapses and time
46
47 to progression (Manouchehrinia and al., 2017; Scalfari and al., 2013).
48
49
50

51
52
53 In this study we investigated whether SES estimated by the European Deprivation Index (EDI), a relevant
54
55 proxy, was associated with disability risk in a large cohort of MS patients.
56
57
58
59
60
61

2 MATERIAL AND METHODS

2.1 Study population

The French MS Observatory (OFSEP) comprises 23 centres, each of which use the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) (Cotton and al., 2015). Data for the present study were extracted from three of these. We studied all patients over 15 years old included in this MS database with an RRMS onset (RR and SP forms) diagnosed according to the Poser and McDonald 2001, then the 2005 criteria between January 1st, 1982 and January 1st, 2017 in three French North-West *areas* (Caen, Rouen and Lille) (N=4498) (Figure 1).

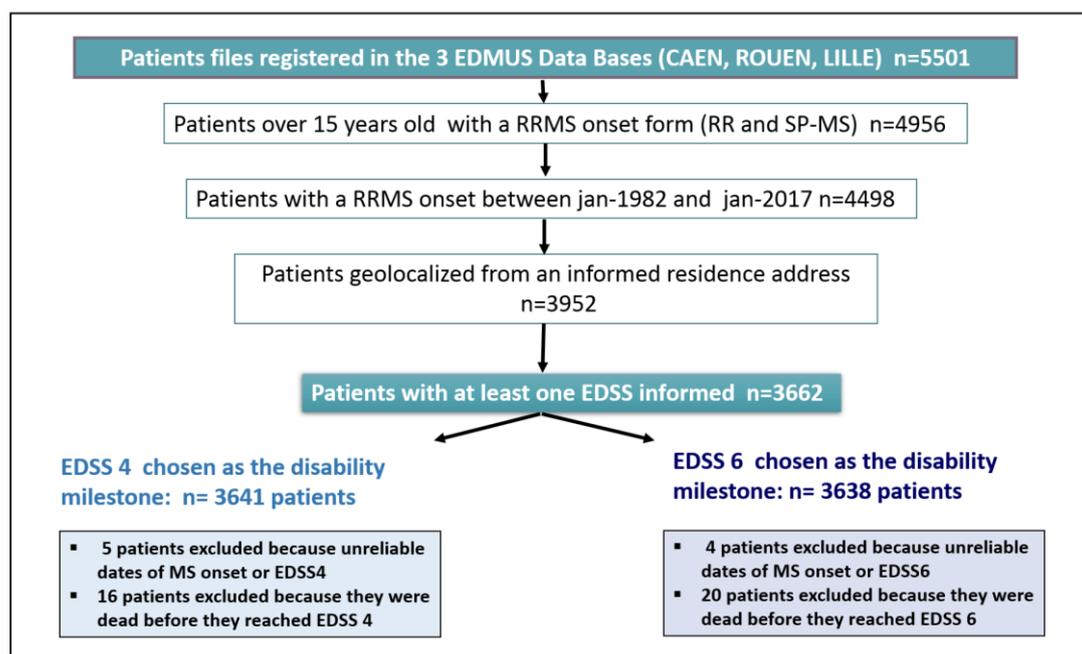


Figure 1: Flow chart of population of interest extracted from the EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) of three OFSEP (French Observatory for MS) centres.

DMT: Disease-Modifying Treatment; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sclerosis
RR: Relapsing-remitting; SP: Secondary Progressive

For each centre, data collection in the EDMUS database and its use for clinical and epidemiological research were approved by the French National Ethics Committee *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*: CNIL-N° 1024268 (Caen), CNIL-N° 1634682 (Rouen), CNIL-N° 1177070 (Lille).

2.2 Socioeconomic status assessment

1 The socioeconomic variable was based on each patient's place of residence geolocated according to a
2 Geographic Information System (GIS) with ARCGIS 10.2® version and assigned to an "*Ilot Regroupé pour*
3 *l'Information Statistique*" (IRIS). An IRIS is the smallest French geographic unit for which census data are
4
5 available. To attribute a socioeconomic deprivation score to the IRIS, we used the French EDI (European
6
7 Deprivation Index) (Pornet and al., 2012). The EDI is a composite indicator based on the concept of relative
8
9 poverty calculated from 10 weighted variables referring to both objective and subjective poverty. Variables
10
11 were chosen from the EU-SILC 2011 (European Statistics on Income and Living Conditions) survey on
12
13 poverty and matched with the national census survey. We used the EDI as a categorical variable for the
14
15 purpose of comparison with other studies. EDIs were distributed into quintiles calculated according to the
16
17 national distribution rate. An EDI used as the SES indicator at neighbourhood level was attributed to 3952
18
19 patients.
20
21
22
23
24
25

2.3 Disability milestone assessment

26
27
28
29 In this study, two disability milestones were used: EDSS 4 and EDSS 6. The main variable was defined as
30
31 the delay (in years) between MS onset and the date at which EDSS 4 and EDSS 6 were reached. If the first
32
33 EDSS collected was equal to 4 (n=248; 6.8%) or 6 (n=209 5.7%), the delay was considered equal to half a
34
35 day. If the first EDSS entered was greater than 4 or 6 patients were right-censored. If the date of EDSS 4
36
37 (n=346) or of EDSS 6 (n=123) was not registered, the median date was calculated between the previous and
38
39 the next date of registered EDSS value and date. The event of interest for the entire survival analysis was the
40
41 attainment of EDSS 4 or EDSS 6. For patients who never reached EDSS 4 or EDSS 6, the delay was
42
43 censored on the date of the last EDSS registered (**Figure 2**).
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

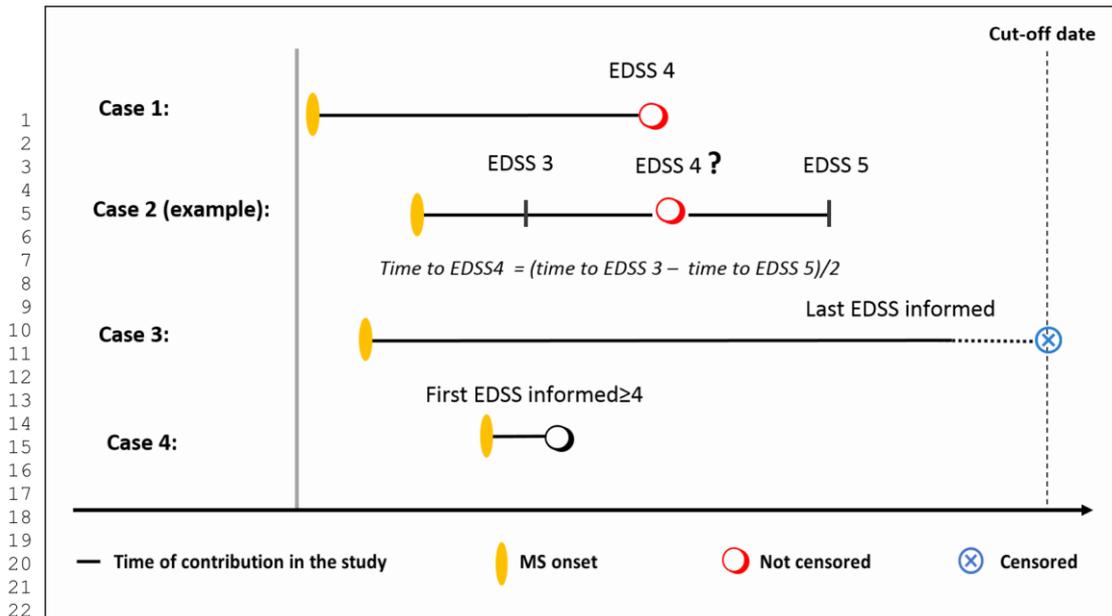


Figure 2: Strategy used for censoring with EDSS 4 milestone as the event of interest. The same strategy was used for censoring analysis with EDSS 6 milestone as the event of interest. EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sclerosis

2.4 Statistical analysis

The end of inclusion date was established to ensure the completeness of the data. The cut-off date was set at the end of June 2017. The same population of interest was retained for analysis with EDSS 4 and EDSS 6, the difference in number being due to incoherent dates of events or to exclusion due to death before the event (Figure 1).

The Kaplan-Meier (KM) estimator was used to obtain a graphical representation of the different categorical variables sex, MS form, age at disease onset, number of relapses in the first two years, number of Disease-Modifying Treatments (DMT), and EDI quintiles. For each stratified univariate KM, a log-rank test was performed to detect any difference between the population groups in the probability of reaching EDSS 4 and in the probability of reaching EDSS 6 in the KM analysis.

A series of adjusted multivariate Cox proportional hazard models was performed with the attainment of EDSS 4 as a dependent variable and EDI quintiles as independent variables. The following covariates: sex, age at disease-onset, MS-form at cut-off date on 31 June 2017, the number of relapses in the two first years

of disease-onset and the number of DMT initiated before reaching EDSS 4 or EDSS 6 by default at the date of last registered EDSS, were used as other independent adjustment variables.

Two sensitivity analyses were performed, on 3295 patients with registered dates of EDSS 4 and on 3515 patients with registered dates of EDSS 6 (see supplementary material).

We performed two different subgroup analyses with the same Cox model, the first limited to the analysis to RRMS patients at the cut-off date and the second to patients who had at least one DMT collected in the database.

All statistical analyses were performed using SAS version 9.4 and STATA IC/SE 14. A p-value of 0.05 was considered significant.

3 RESULTS

The characteristics of the population of interest according to EDSS 4 (n=3641) or EDSS 6 (n=3638), including median delays to reach them, are summarised in Table 1.

3.1 Influence of socioeconomic deprivation on time to reach EDSS 4

The median time to reach EDSS 4 was 2.79 years less for patients in quintile 5 than for those in quintile 1 (Table 1 and Figure 3). The hazard ratio for reaching EDSS 4 gradually increased according to the level of socioeconomic deprivation (p-trend > 0.0001): quintile 2 (HR=0.93 95% CI [0.77-1.13]), quintile 3 (HR=1.11 95% CI [0.93-1.33]), quintile 4 (HR=1.15 95% CI [0.97-1.13]), and quintile 5 (HR=1.37 95% CI [1.17-1.60]).

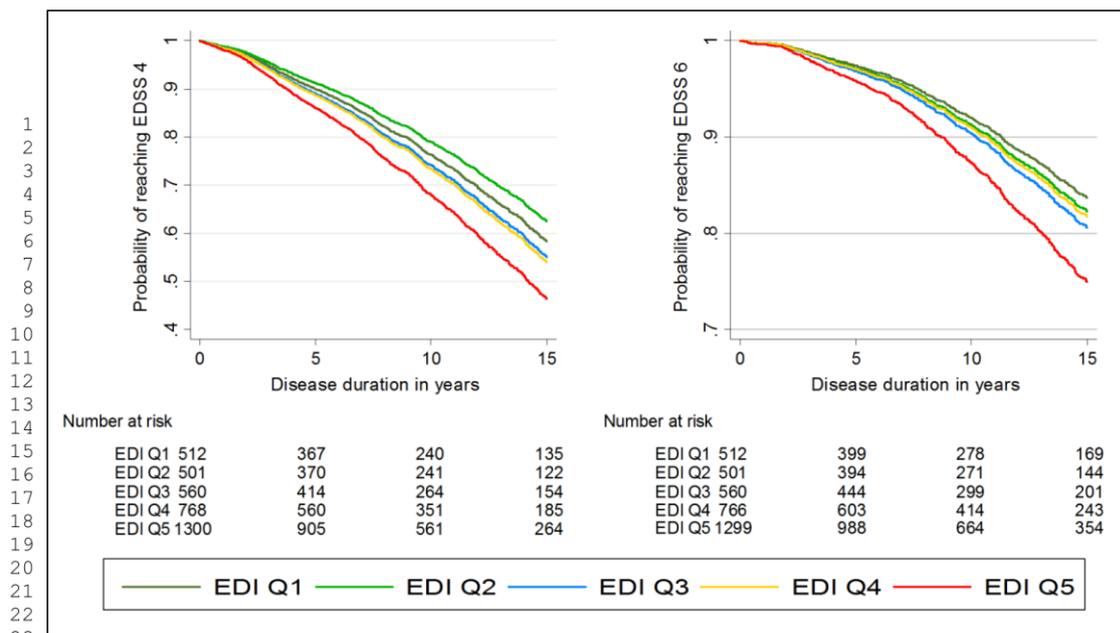


Figure 3: Influence of socioeconomic deprivation on disability risk in MS patients. Adjusted multivariate Cox proportional estimates for risk of reaching EDSS 4 (left part) and EDSS 6 (right part). EDI quintiles used as level of deprivation.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EDI: European Deprivation Index

In multivariate analyses with adjustment for sex, MS form, age at MS onset, and the number of relapses in the first two years of the disease, a continuous trend was observed from the lowest to highest EDI with respect to the association with the risk of reaching EDSS 4 (p-trend<0.001). Higher EDI scores, i.e. those in quintiles 4 and 5, were significantly associated with a higher risk of reaching EDSS 4 compared to those in quintile 1 with EDI-Q4 HR=1.20 95% CI [1.01-1.42] and EDI-Q5 HR=1.44 95% CI [1.23-1.68]. After additional adjustment for the number of DMT, the risk of reaching EDSS 4 increased significantly and gradually with the level of socioeconomic deprivation, from low (quintiles 1 and 2), to moderate (quintiles 3 and 4) HR=1.19 95% CI [1.00-1.40] to high level of socioeconomic deprivation (quintile 5) HR=1.40 95% CI [1.20-1.64] (Table 2 and Figure 3).

Considering only RR-MS patients independently from the adjustment for the other covariates, a continuous trend was observed from the lowest to highest quintile with respect to the association with the risk of reaching EDSS 4 (p-trend<0.001). The highest EDI score (quintile 5) was significantly associated

with a higher risk of reaching EDSS 4 compared to the lowest level of deprivation, HR=1.44 95% CI [1.17-1.77].

When performing the same multivariate Cox model with the subgroup of patients who were treated with a DMT, a similar continuous trend from the lowest to highest quintile was found.

The risk of reaching EDSS 4 in more socioeconomically deprived patients (EDI Q5) was significantly higher than for the least socioeconomically deprived patients (EDI Q1) (HR=1.37 95%CI [1.15-1.64]).

3.2 Influence of socioeconomic deprivation on delay to reach EDSS 6

Compared to quintile 1 patients, the median time to reach EDSS 6 was 1.5 years less for quintile 5 patients (**Table 1**), their hazard ratio for reaching EDSS 6 being significantly higher (HR=1.32 95% CI [1.09-1.61]).

When sex, MS form and age at MS onset, the number of relapses in the first two years of disease were used as covariate in the multivariate analysis, the highest EDI scores, i.e. those in quintile 5 were significantly associated with a higher risk of reaching EDSS 6 compared to quintile 1, EDI-quintile 5 HR=1.39 95% CI [1.14-1.70]. When an additional adjustment for the number of DMT was performed, the association between EDI-quintile 5 and disability risk was similar (**Table 2**).

When SP-MS patients were excluded from multivariate analysis, the highest EDI scores, i.e. those in quintile 5, remained significantly associated with a higher risk of reaching EDSS 6 than patients in quintile 1: HR=1.41 95% CI [1.03-1.93].

In the subgroup of patients with at least one DMT initiated, the most socioeconomically deprived patients had significantly higher risk of reaching EDSS 6 than patients in quintile 1: EDI quintile 5 HR=1.42 95% CI [1.13-1.75].

4 DISCUSSION

Socioeconomic deprivation contributed markedly to disability risk in MS patients at different stages of the disease. Socioeconomic deprivation was independently associated with disability risk with regard to

reaching EDSS 4 and EDSS 6, which are important disability milestones. The highest level of social deprivation was significantly associated with a higher disability risk after adjustment for the other main factors of disability.

More than 3600 MS patients from 3 OFSEP centres in two different regions in the North-West of France were included. The same guidelines for data acquisition and management were applied in all of them and ensure quality and relevance of the observatory (Vukusic and al., 2018). This MS population is representative of the French MS population. The hospitals in Caen, Rouen and Lille are three major MS reference centres that operate at regional level and North-West France is a moderate-to-high incidence area for MS.

To our knowledge, SES seems to have received little attention among the numerous predisposing factors of MS severity. However our findings are consistent and complementary with those of D'hooghe and al. (D'hooghe and al., 2016) who demonstrated an association between SES, rated by self-reported level of education and progression of disability in a Belgian MS cohort. Having more than 12 years of education was a protective factor for reaching EDSS 6 in patients with a relapsing-remitting onset. However, the study suffered from a selection bias due to a 57 % non-response rate and a higher rate of responses from patients who had received more education. Based on more representative data from British Columbia (CA) and United Kingdom, a study demonstrated that lower neighbourhood-level SES was associated with a higher risk of disability progression (Harding and al., 2019). This previous study was, according to our knowledge, the first one using population base data for investigating the relation between SES and disability risk. In France, socioeconomic inequalities have been shown to be important compared to other Western European countries (Mackenbach and al., 2008). The influence of healthcare system on MS management required future interest. Even though future international studies are required for an accurate comparison, those current results suggest that social inequalities are more pronounced in France.

Our study has some strengths. First, two disability milestones were assessed in a large population that demonstrates the influence of socioeconomic deprivation at different stages of disability. Second, we used the EDI, an ecological and composite proxy of SES that avoids selection bias and includes the effect of

socioeconomic environment that an individual indicator cannot provide (Ribet and al., 2007). The EDI is a reliable indicator used in this kind of study in different chronic diseases and in many European countries (Guillaume and al., 2016).

This relation between SES and disability risk cannot be explained simply and is probably the consequence of complex interactions between biological mechanisms, lifestyles and the healthcare system. An adverse SES at an early age seems to facilitate biological pathways that lead to a pro-inflammatory profile persisting at adult age (Keita and al., 2014; Miller and al., 2009; Pietras and Goodman, 2013). This may be the case in MS as a low SES has been shown to be a risk factor for MS in large population and/or cohort studies (Briggs and al., 2014; Nielsen and al., 2013; Bjørnevik and al., 2016).

Amongst factors that depend directly or indirectly on SES, some are more pertinent in MS. In many chronic diseases, diagnostic delay has been shown to be longer for the less privileged. Extended delays to presentation and/or diagnosis seem to be associated with poorer outcome in many conditions. Time from referral to neurology consultation in MS may be very long for various reasons that have not been clearly identified (Kelly and al., 2011).

Diagnostic delay is also known to increase if obesity, smoking, or physical or mental comorbidities are present (Marrie and al., 2009), since SES is associated with more comorbidities. The time between symptom onset and diagnosis may be delayed by patients and/or physician mistakenly attributing MS symptoms to pre-existing diseases.

In the general population, lower SES is linked to a higher disability risk (Minkler and al., 2006) and to multiple comorbidities. In a study based on the large MS population registry NARCOMS, low SES was associated with an increased probability of any physical comorbidities (Marrie and al., 2008). As comorbidities were not collected in the study database, we didn't take this variable as an adjustment criterion. Communication between doctors and patients is another major aspect of care quality, especially in chronic diseases where a long-term follow-up is required. A low SES is generally linked with a low level of education that makes it difficult for some patients to understand health-related information and conditions their participation in treatment decisions (Willems and al., 2005). Moreover, patients with a low SES are

1 thought to have poorer attendance at medical appointments, to be less involved in their medical follow-up
2 (Minden and al., 2008) and to have less constructive dialogue with physicians than patients with higher SES
3 (Chiovetti, 2006). This may contribute to differences in disease outcomes and partly explain the higher risk
4 of early disability in more socioeconomically deprived patients.
5

6
7 Socioeconomic disparities in access to treatment were demonstrated in two previous studies. One found
8
9 that being from a socioeconomically deprived area significantly reduced the probability of receiving a DMT
10 prescription (Owens and al., 2013) and our group has already demonstrated that SES in RR-MS patients
11
12 influenced access to a second-line DMT (Calocer and al., 2018). As our results did not subsequently differ
13
14 when we adjusted for the number of DMT in the analysis, access to DMT cannot account entirely for the
15
16 association between low SES and a high disability risk.
17
18
19

20
21
22 Clinically, MS disease is a two-stage disease, defined in the first stage by focal inflammation and in the
23
24 second by neurodegeneration and diffuse inflammation that lead to the progressive phase (Leray and al.,
25
26 2010). The influence of DMT on decreasing the disability risk was significant for reaching EDSS 4 but not
27
28 EDSS 6. This finding is concordant with previous studies showing that DMT reduces the risk of reaching
29
30 EDSS 3 but not the time to reach EDSS 6 from EDSS 3 (Cocco and al., 2015).
31
32
33

34
35 The beneficial effect of treatment on disability risk in treated patients with a DMT is probably due to two
36
37 reasons. First, we did not take the time of DMT exposure into account and so a short DMT followed by a
38
39 period with no treatment was considered as receiving DMT. Second, having more than one treatment may
40
41 lead to a better response to breakthrough disease.
42
43
44

45
46 Our study has some limitations. As time to progression is somewhat uncertain and is subject to the
47
48 evolution of various criteria over time (Lorscheider and al., 2016), the clinical phase at the cut-off date was
49
50 used and not the one at the date of the event. However, we ensured that the association found between SES
51
52 and disability risk was the same when analysis was conducted only on RRMS patients. To deal with the
53
54 missing information about EDSS values and dates, we made an approximation of the median time so as to
55
56 consider the evolution of disability as constant, which is not like the real natural history of MS whose
57
58 evolution is not linear. The proportion of patients with this missing information was similar in all quintiles,
59
60
61

so the consequences on the outcomes of this imputation may be neglected. To ensure the credibility of the results, two sensitivity analyses were performed in which patients with unknown dates of EDSS 4 or EDSS 6 were removed. The pattern of the association was very similar (**see supplementary material**).

Expressing SES with the EDI, which includes aggregated data at a small population level, may lead to an ecological bias (Greenland and Morgenstern, 1989). Considering the proximal social environment of a place of residence is a pragmatic solution used in numerous countries. Since the 1990s, many deprivation indices (e.g. Townsend, Carstairs, IMD, Quebec Index of Material and Social Deprivation and EDI) linked to small areas and based on aggregated data have shown their validity, reliability, and responsiveness for use in public health research. Moreover, besides the effect of the individual characteristics of SES, the effect of neighbourhood, i.e. contextual effect, has been highlighted in numerous studies (Diez Roux, 2016). Therefore, ecological indicators capture a part of the socioeconomic environment.

Information on the address of residence was initially collected at the time when data on patients were first registered in the population-based database. Because the residential history is not saved in the database, we cannot exclude that SES may have changed over time. It will be interesting to perform new studies considering the residential history and disease course of MS patient during a long-term period.

Socioeconomic deprivation contributes to disability risk in MS patients. Despite investigating all the major clinical parameters, we are unable to explain this association. The mechanisms linking socioeconomic deprivation and disability risk in MS should be further investigated by focusing on access to care as well as patients' health behaviours. Physicians working in MS expert centres and care networks should take the present findings into account when treating low-SES patients in order to adapt their care.

REFERENCES

- 1 Bjørnevik, K., Riise, T., Benjaminsen, E., Celius, E.G., Dahl, O.P., Kampman, M.T., Løken-Amsrud, K.I., Midgard, R.,
2 Myhr, K.-M., Torkildsen, Ø., Vatne, A., Grytten, N., 2016. Level of education and multiple sclerosis risk over a
3 50-year period: Registry-based sibling study. *Mult. Scler. J.* 22, 104–111.
4 <https://doi.org/10.1177/1352458516646863>
- 5 Briggs, F.B.S., Acuña, B.S., Shen, L., Bellesis, K.H., Ramsay, P.P., Quach, H., Bernstein, A., Schaefer, C., Barcellos, L.F.,
6 2014. Adverse socioeconomic position during the life course is associated with multiple sclerosis. *J.*
7 *Epidemiol. Community Health* 68, 622–629. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203184>
- 8 Briggs, F.B.S., Thompson, N.R., Conway, D.S., 2019. Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple
9 sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 30, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.045>
- 10 Calocer, F., Dejardin, O., Droulon, K., Launoy, G., Defer, G., 2018. Socio-economic status influences access to second-
11 line disease modifying treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients. *PLOS ONE* 13, e0191646.
12 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646>
- 13 Chen, E., Miller, G.E., 2013. Socioeconomic status and health: mediating and moderating factors. *Annu. Rev. Clin.*
14 *Psychol.* 9, 723–749. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185634>
- 15 Chiovetti, A., 2006. Bridging the gap between health literacy and patient education for people with multiple
16 sclerosis. *J. Neurosci. Nurs. J. Am. Assoc. Neurosci. Nurses* 38, 374–378.
- 17 Cocco, E., Sardu, C., Spinicci, G., Musu, L., Massa, R., Frau, J., Lorefice, L., Fenu, G., Coghe, G., Massole, S., Maioli,
18 M.A., Piras, R., Melis, M., Porcu, G., Mamusa, E., Carboni, N., Contu, P., Marrosu, M.G., 2015. Influence of
19 treatments in multiple sclerosis disability: A cohort study. *Mult. Scler. J.* 21, 433–441.
20 <https://doi.org/10.1177/1352458514546788>
- 21 Cotton, F., Kremer, S., Hannoun, S., Vukusic, S., Douset, V., Imaging Working Group of the Observatoire Français de
22 la Sclérose en Plaques, 2015. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus
23 minimal MRI protocol. *J. Neuroradiol. J. Neuroradiol.* 42, 133–140.
24 <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2014.12.001>
- 25 D'hooghe, M.B., Haentjens, P., Van Remoortel, A., De Keyser, J., Nagels, G., 2016. Self-reported levels of education
26 and disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 134, 414–419.
27 <https://doi.org/10.1111/ane.12555>
- 28 Diez Roux, A.V., 2016. Neighborhoods and Health: What Do We Know? What Should We Do? *Am. J. Public Health*
29 106, 430–431. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303064>
- 30 Greenland, S., Morgenstern, H., 1989. Ecological Bias, Confounding, and Effect Modification. *Int. J. Epidemiol.* 18,
31 269–274. <https://doi.org/10.1093/ije/18.1.269>
- 32 Guillaume, E., Pernet, C., Dejardin, O., Launay, L., Lillini, R., Vercelli, M., Mari-Dell'Olmo, M., Fernández Fontelo, A.,
33 Borrell, C., Ribeiro, A.I., Pina, M.F. de, Mayer, A., Delpierre, C., Racht, B., Launoy, G., 2016. Development of
34 a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J. Epidemiol. Community Health* 70, 493–499.
35 <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205729>
- 36 Harding, K.E., Wardle, M., Carruthers, R., Robertson, N., Zhu, F., Kingwell, E., Tremlett, H., 2019. Socioeconomic
37 status and disability progression in multiple sclerosis: A multinational study. *Neurology*
38 10.1212/WNL.00000000000007190. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007190>
- 39 Keita, A.D., Judd, S.E., Howard, V.J., Carson, A.P., Ard, J.D., Fernandez, J.R., 2014. Associations of neighborhood area
40 level deprivation with the metabolic syndrome and inflammation among middle- and older- age adults. *BMC*
41 *Public Health* 14, 1319. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1319>
- 42 Kelly, S.B., Chaila, E., Kinsella, K., Duggan, M., McGuigan, C., Tubridy, N., Hutchinson, M., 2011. Multiple sclerosis,
43 from referral to confirmed diagnosis: an audit of clinical practice. *Mult. Scler. J.* 17, 1017–1021.
44 <https://doi.org/10.1177/1352458511403643>
- 45 Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., Edan, G., 2010. Evidence for a two-stage
46 disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 133, 1900–1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awq076>
- 47 Lorscheider, J., Buzzard, K., Jokubaitis, V., Spelman, T., Havrdova, E., Horakova, D., Trojano, M., Izquierdo, G., Girard,
48 M., Duquette, P., Prat, A., Lugaresi, A., Grand'Maison, F., Grammond, P., Hupperts, R., Alroughani, R., Sola,
49 P., Boz, C., Pucci, E., Lechner-Scott, J., Bergamaschi, R., Oreja-Guevara, C., Iuliano, G., Van Pesch, V., Granella,
50 F., Ramo-Tello, C., Spitaleri, D., Petersen, T., Snee, M., Verheul, F., Ampapa, R., Amato, M.P., McCombe, P.,
51 Vucic, S., Sánchez Menoyo, J.L., Cristiano, E., Barnett, M.H., Hodgkinson, S., Olascoaga, J., Saladino, M.L.,
52

- 1 Gray, O., Shaw, C., Moore, F., Butzkueven, H., Kalincik, T., MSBase Study Group, 2016. Defining secondary
2 progressive multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* 139, 2395–2405. <https://doi.org/10.1093/brain/aww173>
- 3 Mackenbach, J.P., Stirbu, I., Roskam, A.J., Schaap, M.M., Menvielle, G., Leinsalu, M., Kunst, A.E., Health, E.U.W.G. on
4 S.I. in, 2008. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med* 358, 2468–81.
5 <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0707519>
- 6 Manouchehrinia, A., Westerlind, H., Kingwell, E., Zhu, F., Carruthers, R., Ramanujam, R., Ban, M., Glaser, A., Sawcer,
7 S., Tremlett, H., 2017. Age related multiple sclerosis severity score: Disability ranked by age. *Mult. Scler. J.*
8 23, 1938–1946.
- 9 Marrie, R.A., Cutter, G., Tyry, T., Vollmer, T., Campagnolo, D., 2006. Does multiple sclerosis-associated disability
10 differ between races? *Neurology* 66, 1235–1240. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208505.81912.82>
- 11 Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., Vollmer, T., 2009. Comorbidity delays diagnosis and
12 increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 72, 117–124.
13 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f>
- 14 Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., Vollmer, T., 2008. Comorbidity, socioeconomic status
15 and multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 14, 1091–1098. <https://doi.org/10.1177/1352458508092263>
- 16 Miller, G.E., Chen, E., Fok, A.K., Walker, H., Lim, A., Nicholls, E.F., Cole, S., Kobor, M.S., 2009. Low early-life social
17 class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory
18 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 14716. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902971106>
- 19 Minden, S.L., Hoaglin, D.C., Hadden, L., Frankel, D., Robbins, T., Perloff, J., 2008. Access to and utilization of
20 neurologists by people with multiple sclerosis. *Neurology* 70, 1141–1149.
21 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306411.46934.ef>
- 22 Minkler, M., Fuller-Thomson, E., Guralnik, J.M., 2006. Gradient of Disability across the Socioeconomic Spectrum in
23 the United States. *N. Engl. J. Med.* 355, 695–703. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa044316>
- 24 Nazroo, J.Y., 2003. The structuring of ethnic inequalities in health: economic position, racial discrimination, and
25 racism. *Am. J. Public Health* 93, 277–284. <https://doi.org/10.2105/ajph.93.2.277>
- 26 Nielsen, N.M., Jørgensen, K.T., Bager, P., Stenager, E., Pedersen, B.V., Hjalgrim, H., Koch-Henriksen, N., Frisch, M.,
27 2013. Socioeconomic Factors in Childhood and the Risk of Multiple Sclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 177, 1289–
28 1295. <https://doi.org/10.1093/aje/kws350>
- 29 Owens, T., Evangelou, N., Whyne, D.K., 2013. Rationing and deprivation: disease-modifying therapies for multiple
30 sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 14, 315–21. <https://doi.org/10.1007/s10198-012-0378-7>
- 31 Pérez-Hernández, B., Rubio-Valverde, J.R., Nusselder, W.J., Mackenbach, J.P., 2019. Socioeconomic inequalities in
32 disability in Europe: contribution of behavioral, work-related and living conditions. *Eur. J. Public Health.*
33 <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz009>
- 34 Pietras, S.A., Goodman, E., 2013. Socioeconomic status gradients in inflammation in adolescence. *Psychosom. Med.*
35 75, 442–448. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31828b871a>
- 36 Pornet, C., Delpierre, C., Dejardin, O., Grosclaude, P., Launay, L., Guittet, L., Lang, T., Launoy, G., 2012. Construction
37 of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J. Epidemiol.*
38 *Community Health* 66, 982–989. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200311>
- 39 Ribet, C., Melchior, M., Lang, T., Zins, M., Goldberg, M., Leclerc, A., 2007. [Characterisation and measurement of
40 social position in epidemiologic studies]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 55, 285–295.
41 <https://doi.org/10.1016/j.respe.2007.04.001>
- 42 Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Deluca, G.C., Muraro, P.A., Ebers, G.C., 2013. Early relapses, onset of
43 progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 70, 214–222.
44 <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.599>
- 45 Sidhom, Y., Maillart, E., Tezenas du Montcel, S., Kacem, I., Lubetzki, C., Gouider, R., Papeix, C., 2017. Fast multiple
46 sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. *Neurology* 88, 1218–1225.
47 <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003762>
- 48 Vukusic, S., Casey, R., Rollet, F., Brochet, B., Pelletier, J., Laplaud, D.-A., De Sèze, J., Cotton, F., Moreau, T., Stankoff,
49 B., Fontaine, B., Guillemin, F., Debouverie, M., Clanet, M., 2018. Observatoire Français de la Sclérose en
50 Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke*
51 *Engl.* 1352458518815602. <https://doi.org/10.1177/1352458518815602>
- 52 Willems, S., De Maesschalck, S., Deveugele, M., Derese, A., De Maeseneer, J., 2005. Socio-economic status of the
53 patient and doctor-patient communication: does it make a difference? *Patient Educ. Couns.* 56, 139–146.
54 <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.02.011>

**LES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET LA SCLÉROSE EN PLAQUES.
PUBLICATION DE THÈSE N 3**

Table 1 : Characteristics of patients diagnosed with MS from 1982 to 2016. (a) Kaplan-Meier survival analysis estimates median delay to reach EDSS 4 and to reach EDSS 6. (b) Log rank test used to calculate significance.

3
4

Factors	EDSS 4 as disability milestone					EDSS 6 as disability milestone				
	Number of MS patients	EDSS 4 not reached	EDSS 4 reached	Median delay (years)	p-value (LR test)	Number of MS patients	EDSS 6 not reached	EDSS 6 reached	Median delay (years)	p-value (LR test)
Sex					0.0049					0.0004
Females	2623(72%)	1430	1193	15.61[14.99-16.41]		2619(72%)	1926	693	22.32[21.39-23.1]	
Males	1018(28%)	527	491	14.4[13.35-15.58]		1019(28%)	707	312	20.31[19.34-21.47]	
MS form					<0.0001					<0.0001
RR	2889(79%)	1943	946	18.48[17.86-19.65]		2888(79%)	2509	379	29.96[27.42-]	
SP	752(21%)	14	738	11.26[10.65-11.98]		750(21%)	124	626	14.65[13.95-15.53]	
Age at disease onset					<0.0001					<0.0001
[15-25[957(26%)	579	378	18.18[17.25-19.92]		957(26%)	738	219	25.06[23.45-26.28]	
[25-35[1359(37%)	760	599	16.72[15.32-17.64]		1356(37%)	1014	342	22.96[21.76-24.38]	
[35-45[921(25%)	432	489	13.02[12.09-14.07]		921(25%)	623	298	19.17[18.17-20.31]	
[45-55[352(10%)	166	186	10.02[9.01-12.04]		352(10%)	227	125	15.49[13.82-17.18]	
>55	52(1%)	20	32	6.75[4.08-15.74]		52(1%)	31	21	18.13[8-20.78]	
Number of relapses in the first 2 years of the disease					<0.0001					<0.0001
1 relapse	1823(50%)	994	829	17.51[17.01-18.22]		1822(50%)	1309	513	22.86[22.04-24.33]	
2 relapses	984(27%)	542	442	14.24[12.99-15.26]		983(27%)	738	245	20.82[19.18-22.12]	
>2 relapses	834(23%)	421	413	11.67[10.6-12.86]		833(23%)	586	247	19.17[17.32-21.32]	
Number of DMT					<0.0001					0.0016
None	743(20%)	374	369	13.38[12.36-14.96]		588(16%)	423	165	19.79[18.01-21.25]	
1 DMT	1253(34%)	661	592	14[12.99-14.65]		1099(30%)	821	278	21.28[19.97-22.73]	
>1 DMT	1645(45%)	922	723	17.24[16.45-17.86]		1951(54%)	1389	562	22.48[21.53-23.45]	
Level of socioeconomic deprivation					<0.0001					0.0025
EDI-Q1	512(14%)	292	220	16.28[15.01-18.4]		512(14%)	378	134	22.49[20.78-24.84]	
EDI-Q2	501(14%)	306	195	17.86[16.45-19.26]		501(14%)	374	127	22.61[19.99-25.31]	
EDI-Q3	560(15%)	297	263	16.46[14.63-17.39]		560(15%)	404	156	22.73[19.88-25.06]	
EDI-Q4	768(21%)	412	356	15.34[14.31-16.91]		766(21%)	568	198	22.04[20.87-24.42]	
EDI-Q5	1300(36%)	650	650	13.62[12.85-14.59]		1299(36%)	909	390	20.96[20.06-21.61]	

DMT: Disease-Modifying Treatment; EDSS: Expanded Disability Status Scale; LR: Log-rank test; EDI: European Deprivation Index; RR: Relapsing-remitting; SP: Secondary Progressive

46
47
48
49

Table 2: Association between socioeconomic deprivation and the risks of reaching EDSS 4 and EDSS 6 in

Factors	Risk to reach EDSS 4		Risk to reach EDSS 6	
	HR CI95%	p-value (LR test)	HR CI95%	p-value (LR test)
Sex		0.0101		0.0049
Females	1 (Reference)		1 (Reference)	
Males	1.15[1.03-1.28]		1.22[1.06-1.39]	
MS form		<0.0001		<0.0001
RR	1 (Reference)		1 (Reference)	
SP	2.19[1.99-2.42]		4.04[3.54-4.6]	
Age at disease onset		<0.0001		<0.0001
[15-25[1 (Reference)		1 (Reference)	
[25-35[1.18[1.03-1.34]		1.13[0.95-1.34]	
[35-45[1.55[1.35-1.78]		1.44[1.2-1.72]	
[45-55[2.39[2.00-2.87]		2.64[2.1-3.31]	
>55	2.71[1.87-3.93]		3.27[2.05-5.22]	
Number of relapses in the 2 first years of the disease		<0.0001		<0.0001
1 relapse	1 (Reference)		1 (Reference)	
2 relapses	1.66[1.48-1.87]		1.44[1.23-1.68]	
>2 relapses	2.45[2.17-2.78]		2.02[1.72-2.36]	
Number of DMT		<0.0001		0.4697
None	1 (Reference)		1 (Reference)	
1 DMT	0.96[0.84-1.1]		0.96[0.78-1.17]	
>1 DMT	0.73[0.64-0.83]		0.9[0.75-1.08]	
Level of socioeconomic deprivation		<0.0001		0.0008
EDI-Q1	1 (Reference)		1 (Reference)	
EDI-Q2	0.89[0.74-1.09]		0.99[0.78-1.26]	
EDI-Q3	1.19[1.00-1.43]		1.11[0.88-1.39]	
EDI-Q4	1.19[1.00-1.4]		1.07[0.86-1.33]	
EDI-Q5	1.4[1.20-1.64]		1.38[1.13-1.69]	

MS patients. Adjusted multivariate hazard ratios

DMT: Disease-Modifying Treatment; EDSS: Expanded Disability Status Scale; LR: Log-rank test; EDI: European Deprivation Index; RR: Relapsing-remitting; SP: Secondary Progressive; HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval

3.5 L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.

3.5.1 Le contexte et les objectifs

❖ Le contexte

Dans de nombreuses maladies chroniques, les délais liés au diagnostic (délai entre premiers symptômes et première consultation non spécialisée ou consultation spécialisée) et les délais thérapeutiques (ex : délai entre le diagnostic et l'initiation du premier traitement spécifique) sont des indicateurs pertinents de santé aux différentes étapes du processus médical.

Ces délais sont soumis à l'influence de plusieurs paramètres qui dépendent à la fois du patient (comportement et réaction face aux problèmes de santé, acceptabilité des traitements), du praticien (temps d'attente pour les consultations spécialisées) et/ou du processus médical (disponibilités des dispositifs de diagnostic et modalités d'accès aux traitements). Plusieurs variables telles que le statut marital, le revenu du foyer, le niveau d'éducation, le lieu de vie (rural ou urbain), la présence de comorbidités et le niveau de couverture des frais médicaux peuvent entraîner des délais au diagnostic et une initiation retardée des traitements, comme cela a pu être précédemment montré dans des études sur les cancers (Allgar and Neal, 2005; Neal et al., 2015).

Dans ce contexte l'effet du niveau socio-économique peut également être étudié sur les possibilités d'accès et d'utilisation des soins.

Les études sur les relations entre le niveau socio-économique et la prise en charge thérapeutique de la SEP sont peu nombreuses et demeurent difficilement comparables du fait de la variabilité des proxys du niveau socio-économique utilisés et du nombre de paramètres différents considérés autour de la prise en charge. À notre connaissance l'unique revue de la littérature faisant état des connaissances actuelles sur les inégalités socio-économiques dans l'accès à la prise en charge dans la SEP est l'étude de Roddam et al. (Roddam et al., 2019). Cette revue de la littérature analyse l'influence des inégalités et disparités d'accès aux soins en fonction du lieu du sexe, de l'âge de la forme de SEP, du degré de handicap, de la présence de comorbidités psychiatriques, de l'ethnie, du facteur socio-économique, du niveau d'éducation, de la profession et de l'accès à une aide sociale.

En suivant les critères de sélection d'études indiquées ci-après 36 études ont été retenues pour l'extraction des données : des études quantitatives émanant de n'importe quel pays où le critère "prise en charge" faisait l'objet de comparaison entre des groupes de personnes atteintes de SEP en termes d'accès à des programmes, services ou traitements à

travers des protocoles de soins, de prévention et de soutien social. Les patients de ces études étaient à différents stades d'évolution de la maladie à partir du diagnostic. Les études conservées dans cette revue de la littérature n'incluaient au maximum que 5% de la population âgée de moins de 16 ans. Les études traitant des thérapies alternatives, de l'observance thérapeutique et des services encourageant des changements des habitudes de vie, ainsi que celles dont les résultats étaient rapportés par les patients ont été exclues.

En réalisant la synthèse des résultats de cette revue de la littérature sous forme d'un histogramme représentant le nombre d'études qui incluaient différents indicateurs d'inégalités de santé en fonction des différents types de prise en charge de la SEP (**cf Figure 58 page 159**); il apparaît qu'un nombre non négligeable d'études (N=28) ont concerné certains déterminants socio-économiques de santé (Éducation, Statut Socio-Économique, Profession, Aide Sociale, Éthnie).

**LES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET LA SCLÉROSE EN PLAQUES.
L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR LA PRISE EN CHARGE
THÉRAPEUTIQUE.**

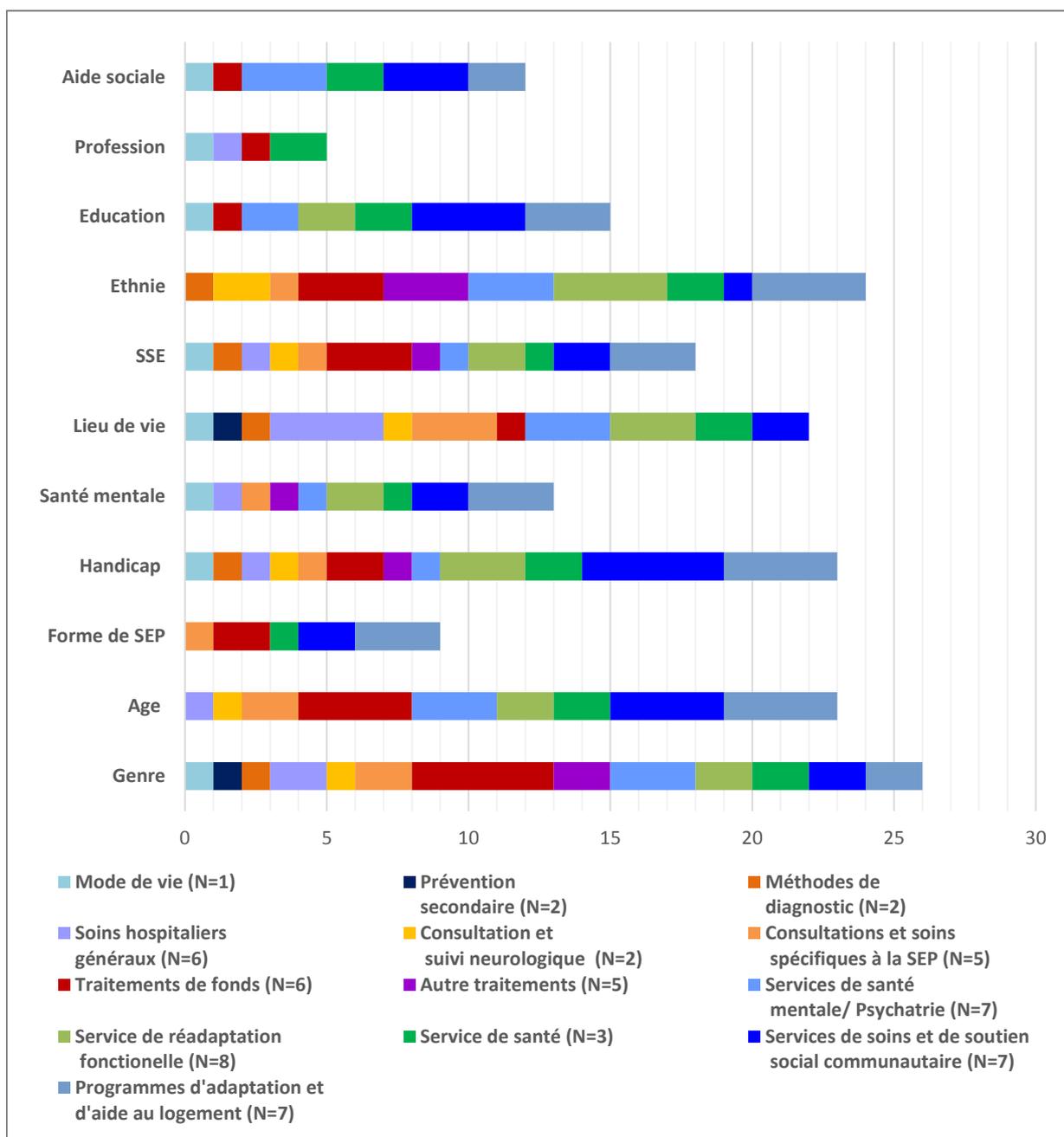


Figure 58 : Nombre d'études investiguant les différentes catégories de prise en charges en fonction des différents indicateurs d'inégalités en santé. Graphique adapté de l'étude de (Roddam et al., 2019) par Calocer.F. Une même étude pouvant inclure plusieurs catégories de prise en charge et plusieurs facteurs de disparités.

Dans certains systèmes de santé, on reconnaît l'existence de disparités d'accès à l'imagerie IRM. Au Canada, les individus résidant en milieu urbain ont plus de chance de passer une IRM médullaire que les individus résidant en milieu rural et ce indépendamment de leur SSE. Néanmoins, lorsque le niveau socio-économique est considéré à l'intérieur des zones urbaines, il s'avère que le groupe de personnes avec un niveau socio-économique élevé présente des taux d'examen IRM significativement plus élevés que le reste de la population.

Aux États-Unis les femmes de type caucasien résidant en milieu urbain, bénéficiant d'une assurance maladie privée ou publique et ayant un niveau de revenus calculé à partir du quartier de résidence ont de meilleures chances de passer un examen IRM, une tomographie ou une radiographie (Derakhshan et al., 2015).

En Suède où le système de santé est considéré universel et équitable, des disparités régionales d'accès et d'utilisation des imageries IRM et tomographique existent sans que les facteurs explicatifs soient encore compris. Néanmoins, les différentes politiques de remboursements selon les conseils régionaux et les facteurs socio-démographiques tels que la proportion de personnes âgées et le niveau socio-économique pourraient être impliqués (Olsson, 2001).

À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée spécifiquement à l'influence du niveau socio-économique sur l'accès à l'imagerie IRM dans le cas du diagnostic et du suivi des patients atteints de SEP. La cohorte canadienne utilisée dans ce travail incluait 2763 cas de SEP et 13815 contrôles appariés (Wijnands et al., 2019). Une régression de Poisson multivariée a permis d'évaluer l'association entre les caractéristiques des patients, l'année de début de maladie et l'utilisation de l'imagerie IRM au cours de 3 étapes du suivi de la SEP. L'étape 1 représentait la période des 5 premières années suivant l'année de début de maladie, l'étape 2 l'intervalle de temps entre le début de la maladie et la date de diagnostic et la phase 3 représentait la période des 5 premières années après le diagnostic. Le niveau socio-économique à l'échelle de petites zones géographiques dans la province du Manitoba n'était pas associé au taux d'utilisation de l'IRM pour les étapes 1 et 3. Cependant un niveau socio-économique très élevé (quintile 5) ou un niveau socio-économique élevé (quintile 4) était significativement associé avec des taux d'utilisation IRM plus élevés, respectivement $RRa_{1,28}$ (IC95% 1,09-1,50) et $RRa_{\text{quintile 4}} 1,28$ (IC95% 1,08-1,51) que pour les patients avec un niveau socio-économique très faible (quintile 1) après ajustement sur le sexe l'âge au début de la maladie, l'année de début de maladie et l'aire de résidence (urbaine versus rurale).

Les inégalités sociales peuvent représenter une barrière en ce qui concerne l'accès aux différents soins spécialisés de la SEP et peuvent impacter la qualité générale de la prise en charge de la SEP et notamment de l'accès aux traitements de fond. Ainsi, les patients suivis régulièrement par un neurologue ou au sein d'un réseau multidisciplinaire de soins spécialisés bénéficient d'une meilleure prise en charge générale. Ils ont un accès plus rapide aux outils diagnostiques et la prise en charge thérapeutique incluant l'initiation d'un DMT est ainsi mieux optimisée (Burks, 1998; Creange et al., 2009; Halper and Burks, 1994).

Les travaux de Minden réalisés aux USA ont mis en évidence que selon l'assurance médicale et le SSE, la prise en charge de la maladie était différente chez les patients les plus défavorisés. Ces derniers avaient très peu recours à des soins spécialisés (Minden et al., 2007). Les patients SEP ne possédant pas d'assurance maladie et ayant un revenu familial bas étaient également les moins enclins à consulter un neurologue (Minden et al., 2008).

L'étude d'Owens *et al.* (Owens et al., 2013) menée dans les régions de Glasgow et Nottingham au Royaume-Uni, montre que les populations atteintes de SEP des quartiers les plus socialement défavorisés ont une probabilité plus faible de se voir prescrire un DMT, (ORa=0,984 IC 95 % [0,976-0,992] et ORa=0,985 IC 95 % [0,973-0,996], respectivement pour Nottingham et Glasgow)

Dans la SEP, optimiser les délais d'initiation de traitement en considérant également la latence de switch vers un DMT dit de seconde ligne, permettrait de retarder plus efficacement la progression de la maladie et de stabiliser la SEP sur le long terme (Noyes and Weinstock-Guttman, 2013; Ziemssen et al., 2015).

❖ **Les objectifs**

Le deuxième objectif (cf. **PARTIE 3 :CHAPITRE 2.1**) était de rechercher l'influence des déterminants socio-économiques sur la prise en charge thérapeutique de la SEP en considérant les délais d'accès aux traitements de fond

- Le délai d'accès au 1^{er} DMT administré (cf. **Figure 47 page 91, délai ①**).
- Le délai d'accès aux traitements de fond de 2^{ème} ligne administré (cf. **Figure 47 page 91, ②**).

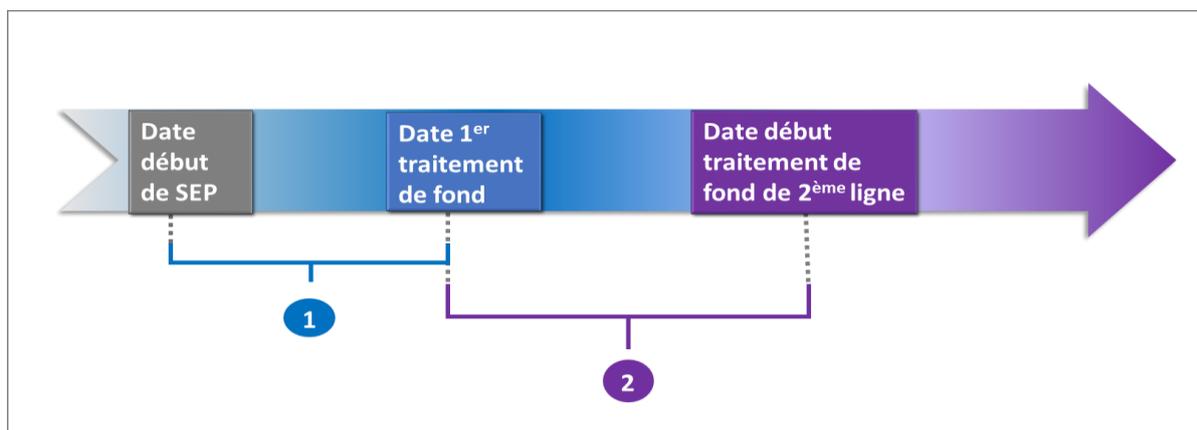


Figure 47 : Délais thérapeutiques étudiés dans la prise en charge thérapeutique de la SEP

3.5.2 Les traitements de fonds de 1ère ligne

❖ La méthode

▪ La population d'étude :

Les données utilisées dans cette étude sont issues des 3 bases de 3 centres experts de l'OFSEP : CAEN, ROUEN et LILLE. Comme l'ensemble des 41 centres de OFSEP, ces 3 centres disposent d'une base de données des patients SEP suivis dans leur centre régie par le logiciel EDMUS® (Cotton et al., 2015).

Nous avons inclus les patients âgés de plus de 15 ans et diagnostiqués initialement avec une SEP de forme SEP-RR ; *in fine* les formes de SEP-RR et SEP-SP, selon les critères de Poser 1982 et de McDonald 2001 et ayant commencé leur maladie entre le 1er janvier 1982 et le 1er janvier 2017 (N=4498) (cf. **Figure 59 : Flowchart** de la population d'étude d'intérêt. **163**). La date de première initiation d'un DMT était connue pour tous les patients (n=933) (Figure 1) et à partir des adresses collectées dans les bases de données. Il a été possible de géolocaliser les patients à l'échelle de l'IRIS et de leur attribuer un score EDI (N= 3952) (cf. **Figure 59 : Flowchart** de la population d'étude d'intérêt. **163**).

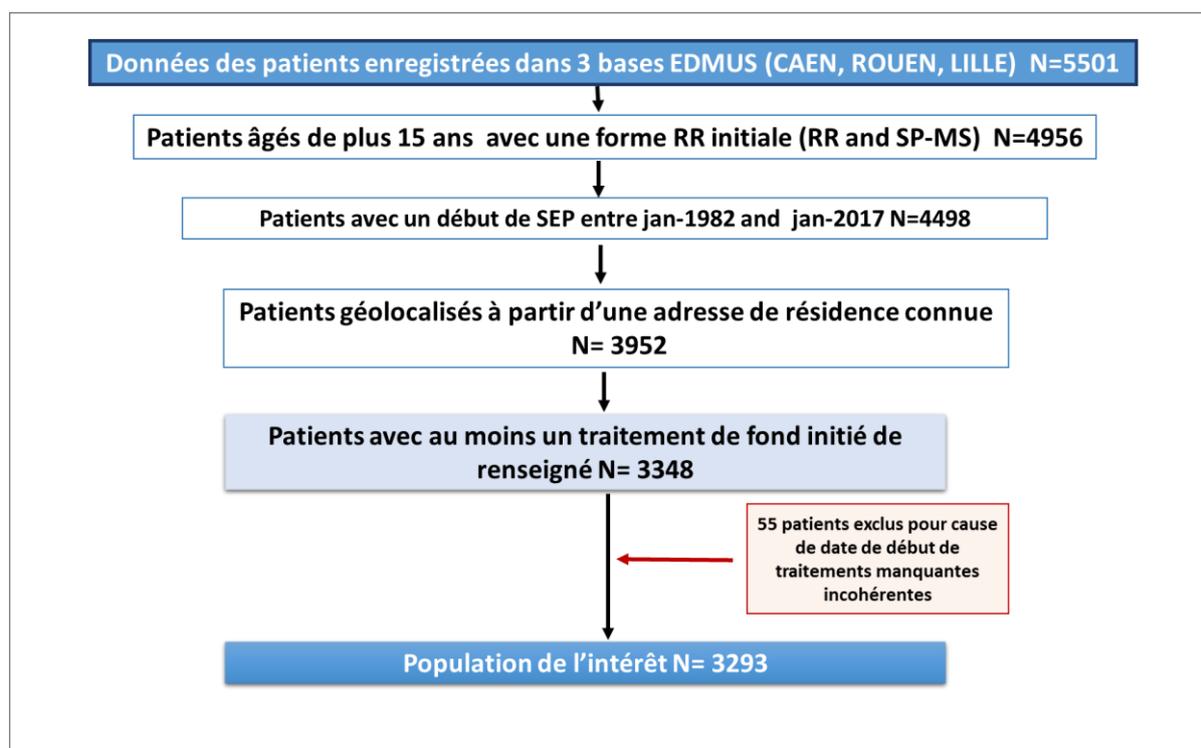


Figure 59 : Flowchart de la population d'étude d'intérêt.

Le recueil des données et leur utilisation dans un cadre de recherche clinique ou épidémiologique est approuvé par la CNIL après demande de chaque centre : CNIL-N° 1024268 (Caen), CNIL-N° 101 1634682 (Rouen), CNIL-N° 1177070 (Lille).

▪ **Les variables**

La principale variable a été définie comme le délai (en année) entre le début de la maladie (premier évènement neurologique) et le premier traitement délivré. Les différents traitements de fond ont regroupé selon la classification suivante :

Tableau 22 : Classification utilisée pour regrouper les différents 1^{er} DMT.

1	INTERFÉRON BETA 1A INTERFÉRON BETA 1B PEGINTERFERON BETA-1A ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE	Traitements de 1 ^{ème} intention, Immunomodulateurs de 1 ^{ère} génération Voie parentérale
2	NATALIZUMAB FINGOLIMOD	Traitements de 2 ^{ème} intention voir de 1 ^{ère} intention si SEP avec critères de sévérités Immunosuppresseurs de 2 ^{ème} génération
3	TÉRIFLUNOMIDE DIMÉTHYLE FUMARATE	Traitements de 1 ^{ère} intention Per Os
4	CYCLOPHOSPHAMIDE MITOXANTRONE	Traitements de 3 ^{ème} voir de 2 ^{ème} intention si avec critères de sévérités Immunosuppresseurs de première génération Voie parentérale
5	METHOTREXATE MYCOPHENOLATE MOFETIL AZATHIOPRINE	Traitements de 1 ^{ère} intention de première génération Immunosuppresseurs de première génération Voie parentérale sans AMM
6	RITUXIMAB SIPONIMOD DACLIZUMAB CLADRIBINE LAQUINIMOD	Traitements novateurs encore en essais thérapeutiques et/ou ATU.
7	CORTICOSTEROID BIOTINE ACTH, CORTICOTROPHINE METHYLPREDNISOLONE PREDNISONNE IMMUNOGLOBULINS Non Renseignés (n=21 patients)	Autres

L'évènement d'intérêt est pour l'ensemble des analyses de régression, la mise en place d'un premier DMT. Les patients pour lesquels aucun DMT n'était renseigné ou pour lesquels la date de premier DMT initié n'était pas renseignée ont été exclus des analyses.

Les caractéristiques des patients SEP que nous avons pris en considération dans les analyses sont les suivantes : le sexe, l'année de début de maladie, l'âge au début de la maladie, le nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie, l'évolution des critères de diagnostic, l'évolution des DMT et les différents types de DMT. La variable socio-économique utilisée est la version française de l'EDI (Pornet et al., 2012). Nous avons utilisé l'EDI comme une variable continue puis catégorielle de manière à accroître la comparaison avec d'autres études. L'EDI a alors été distribué en quintiles calculés selon le taux de distribution nationale.

▪ **Les analyses statistiques**

Dans un premier temps, des analyses de régressions linéaires univariées et multivariées ont été réalisées en utilisant comme variable expliquée le délai d'accès à un 1^{er} DMT calculé entre la date de début de maladie et la date de premier traitement initié. Comme variables explicatives nous avons utilisés les variables suivantes : le sexe, l'âge au début de la maladie, la forme de SEP (SEP-RR et SEP-SP), le nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie, le type de premier DMT initié, les périodes d'évolution des critères de diagnostic et thérapeutiques ainsi que l'EDI en quintiles. Les résidus des modèles de régressions linéaires ne respectant pas les critères de validité de normalité, nous avons opté pour une autre stratégie d'analyses statistiques.

Par conséquent, nous avons créé une variable binaire 'délais d'accès à un 1^{er} DMT' à partir du calcul du temps médian d'accès à un 1^{er} DMT (soit temps médian 1^{er} DMT= 2, 67 années) codée :

0 : délais d'accès 1^{er} DMT < temps médian 1^{er} DMT

1 : délais d'accès 1^{er} DMT ≥ temps médian 1^{er} DMT

Dans les analyses de régressions logistiques univariées pour chaque variable stratifiée, un test du log-rank a été réalisé pour identifier les différences de probabilités d'accès aux 1^{er} DMT entre les groupes de population (voir tableau 1).

Plusieurs modèles de régressions logistiques multivariés et ajustés ont été réalisés avec comme variable expliquée la variable 'délais d'accès à un 1^{er} DMT' et comme covariables explicatives : le sexe, l'âge au début de la maladie, la forme de SEP (SEP-RR et SEP-SP), le nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie, les périodes d'évolution des critères de diagnostic, et les quintiles de l'EDI.

Les covariables « périodes d'évolution des critères de diagnostic » et « périodes d'évolution des DMT » étant fortement corrélées nous avons choisi de n'utiliser dans les modèles de régression logistiques multivariées que la variable « période d'évolution des critères de diagnostics ».

Nous avons observé que dans la population d'intérêt N=3293 patients, peu de patients N=95 (2,8%) avaient débuté un DMT avant 1995 avec majoritairement de l'Azathioprine N=74 (77,9%) comme 1^{er} DMT et le délai d'accès au 1^{er} traitement étaient significativement moins importants entre les périodes d'évolution thérapeutiques [1995-2006] et [2007-2016] comparativement à la période [1982-1995]. À la suite de ces observations, nous avons réalisé une analyse en sous-groupe en ne prenant en considération que les patients ayant eu un début de maladie entre 1995 et 2016 N=2380 (72,3%) de l'effectif de la population d'intérêt. Dans ce but, nous avons créé une seconde variable binaire 'délais d'accès à un 1^{er} DMT à partir du calcul du temps médian d'accès à un 1^{er} DMT entre 1995-2016' (soit temps médian 1^{er} DMT = 1,51 années) codée :

0 : délais d'accès 1^{er} DMT précoce < temps médian 1^{er} DMT

1 : délais d'accès 1^{er} DMT retardé ≥ temps médian 1^{er} DMT

Puis nous avons réalisé le modèle de régression logistique multivarié avec cette nouvelle variable explicative et les mêmes covariables que pour le premier modèle.

Une deuxième analyse de régression logistique multivariée en sous-groupe a été réalisée en ne considérant que les patients n'ayant pas eu de passage en forme progressive (SEP-SP) au cours du suivi et ayant eu un début de maladie entre 1995 et 2016 N=2124 (64,5%) de l'effectif de la population d'intérêt.

Le seuil de significativité pour les tests du log-rank utilisé afin d'estimer les différences statistiques entre les variables stratifiées des modèles logistiques univariés et multivariés utilisés a été défini pour des *p-values* < 0,05. Pour des *p-values* < 0,1 mais non significative, le terme de tendance à une différence statistique pourra être employé.

Toutes les analyses statistiques de cette étude ont été réalisées en utilisant le logiciel STATA IC/SE 14.

❖ Les résultats

Dans la population d'intérêt, la majorité des patients est de sexe féminin (71,9% ; N=2369).

L'âge moyen de début de maladie est de 32 ans (ET±9,5 ans) avec un âge de début de maladie allant de 15 à 75 ans. Aucun des patients inclus n'a reçu de DMT avant l'âge de 16 ans et après l'âge de 76 ans. L'âge médian de premier DMT est de 38 ans (ET±10,2 ans).

Le délai médian pour accéder à un 1^{er} DMT est de 2,7 ans pour l'ensemble de la population d'intérêt et de 1,5 ans pour le sous-groupe de la population avec un début de maladie entre 1995 et 2016.

Les caractéristiques de la population d'intérêt (n=3293), sont résumées dans le Tableau 23 : Caractéristiques des patients avec un début de SEP entre 1982 et 1996 suivis dans les centres experts de CAEN, ROUEN et LILLE. (cf. **Tableau 23 page 169**).

▪ L'influence des déterminants socio-économiques sur l'accès au 1^{er} DMT.

Le modèle de régression logistique univariée réalisée avec la variable socio-économique (EDI) ne montre pas de différence significative d'accès au 1^{er} traitement DMT entre les différents niveaux de *défavorisation* socio-économique approchée par les 5 quintiles de l'EDI (p-value du test log-rank=0,87) (cf. **Tableau 23 page 169**).

Dans le modèle de régression logistique multivarié avec un ajustement sur les autres covariables explicatives (le sexe, l'âge au début de la maladie, la forme de SEP (SEP-RR et SEP-SP), le nombre de poussées dans les 2 premières années de maladie, les périodes d'évolution des critères de diagnostic), la probabilité d'accéder à un 1^{er} DMT de façon précoce n'est pas significativement différente entre les différents quintiles de l'EDI (p-value du test du log-rank>0,1) (cf. **Tableau 23 page 169**).

Lorsque l'on prend en considération la sous-population de patients ayant eu un début de maladie entre 1995 et 2016 (N=2380), période au cours de laquelle la disponibilité des traitements de fond avec AMM a connu un essor important, le modèle de régression logistique multivarié utilisé ne permet pas de mettre en évidence une différence significative sur les délais d'accès précoce/retardé à un 1^{er} DMT (p-value du test du log-rank=0,38)

Il en est de même lorsque l'on s'intéresse dans ce sous-groupe à la population de patients n'ayant pas convertit en forme progressive au cours de l'étude, autrement dit, étant toujours renseigné comme ayant une SEP-RR à la période de fin d'inclusion (cf. **Tableau 24 page 170**).

▪ **L'influence des autres facteurs sur l'accès au 1^{er} DMT.**

Les modèles de régressions logistiques univariés réalisés avec les différentes variables explicatives montrent qu'un âge au début de la maladie à partir de 35 ans, que 2 poussées ou plus survenues dans les 2 premières années de la maladie et un début de maladie après 2002 sont significativement liés à un accès précoce au 1^{er} DMT.

En revanche un passage en forme progressive au cours de la maladie est significativement lié à un risque plus élevé d'avoir eu un accès tardif à un 1^{er} traitement (**cf. Tableau 23 page 169**).

Après ajustement sur l'ensemble des covariables, le modèle de régression logistique multivarié confirme l'influence de l'âge, du nombre de poussées dans les 2 premières années de la maladie, d'un début de maladie concomitant aux critères de diagnostics de McDonald, et du passage en forme progressive sur l'accès à un 1^{er} DMT (**cf. Tableau 24 page 170**).

Cependant lorsque l'on réalise l'analyse en sous-groupe en ne prenant en considération que la population avec un début de maladie entre 1995 et 2016, seul le nombre de poussées à partir de 2 dans les 2 premières années de la maladie et l'année de début de maladie à partir de 2002 correspondant aux critères de diagnostic de Mc Donald 2001 restent significativement associés à la mise en place d'un 1^{er} DMT. Ces résultats restent similaires lorsque l'on réalise le modèle en n'incluant que les patients n'ayant jamais converti en forme SP au cours du suivi (**cf. Tableau 24 page 170**).

**LES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET LA SCLÉROSE EN PLAQUES.
L'INFLUENCE DES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES SUR LA PRISE EN CHARGE
THÉRAPEUTIQUE.**

Tableau 23 : Caractéristiques des patients avec un début de SEP entre 1982 et 1996 suivis dans les centres experts de CAEN, ROUEN et LILLE.

Facteurs	Effectifs patients N=3293	Délais d'accès au 1 ^{er} DMT			
		< Médiane (a)	≥ Médiane (a)	OR [IC95%] (a)	P-value (b)
Sexe					0,895
Hommes	924(28.1%)	463(28,2%)	461(28,0%)	1 (Référence)	
Femmes	2369(71.9%)	1181(71,8%)	1188(72,0%)	1,01[0,87-1,18]	
Âge au début SEP					<0,0001
[15-25] ans	891(27.1%)	395(24%)	496(30,1%)	1 (Référence)	
]25-35] ans	1226(37.2%)	585(35,6%)	641(38,9%)	0,87[0,73-1,04]	
]35-45] ans	833(25.3%)	437(26,6%)	396(24,0%)	0,72[0,6-0,87]	
≥45 ans	343(10.4%)	227(13,8%)	116(7,0%)	0,41[0,31-0,53]	
Formes de SEP					<0,0001
SEP-RR	2611(79.3%)	1468(89,3%)	1143(69,3%)	1 (Référence)	
SEP-SP	682(20.7%)	176(10,7%)	506(30,7%)	3,69[3,06-4,46]	
Nombres de poussées dans les 2^{èmes} années de maladie					<0,0001
1 poussée	1575(47.8%)	468(28,5%)	1107(67,1%)	1 (Référence)	
2 poussées	912(27.7%)	574(34,9%)	338(20,5%)	0,25[0,21-0,3]	
2 à 4 poussées	648(19.7%)	473(28,8%)	175(10,6%)	0,16[0,13-0,19]	
≥5 poussées	158(4.8%)	129(7,8%)	29(1,8%)	0,10[0,06-0,14]	
Évolution des DMT					<0,0001
1982-1994	913(27.7%)	66(4%)	847(51,4%)	1 (Référence)	
1995-2006	1558(47.3%)	862(52,4%)	696(42,2%)	0,06[0,05-0,08]	
2007-2016	822(25%)	716(43,6%)	106(6,4%)	0,01[0,01-0,02]	
Évolution critères de diagnostic					<0,0001
1992-2001	1694(51.4%)	392(23,8%)	1302(79%)	1 (Référence)	
2002-2009	1100(33.4%)	788(47,9%)	312(18,9%)	0,12[0,1-0,14]	
2010-2016	499(15.2%)	464(28,2%)	35(2,1%)	0,02[0,02-0,03]	
Type de DMT					<0,0001
1	2468(74.9%)	1238(75,3%)	1230(74,6%)	1 (Référence)	
2	118(3.6%)	82(5%)	36(2,2%)	0,44[0,3-0,66]	
3	167(5.1%)	116(7,1%)	51(3,1%)	0,44[0,32-0,62]	
4	134(4.1%)	50(3%)	84(5,1%)	1,69[1,18-2,42]	
5	256(7.8%)	84(5,1%)	172(10,4%)	2,06[1,57-2,71]	
6	18(0.5%)	16(1%)	2(0,1%)	0,13[0,03-0,55]	
7	132(4%)	58(3,5%)	74(4,5%)	1,28[0,9-1,83]	
EDI-quintiles					0,8736
EDI-Q1	459(13.9%)	225(13,7%)	234(14,2%)	1 (Référence)	
EDI-Q2	456(13.8%)	221(13,4%)	235(14,3%)	1,02[0,79-1,33]	
EDI-Q3	521(15.8%)	262(15,9%)	259(15,7%)	0,95[0,74-1,22]	
EDI-Q4	678(20.6%)	349(21,2%)	329(20,0%)	0,91[0,72-1,15]	
EDI-Q5	1179(35.8%)	587(35,7%)	592(35,9%)	0,97[0,78-1,20]	

OR: Odds Ratio résultant de l'analyse de régression logistique univariée

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

(a) Temps médian accès 1er DMT entre 1982 et 2016= 2,67 années

(b) Test du Log rank utilisé pour déterminer la significativité

Tableau 24 : Association entre facteurs cliniques/socio-économiques et accès à un 1^{er} DMT estimée par modèle de régression logistique multivarié.

Facteurs	Début de maladie entre 1982 et 2016 (N=3293)		Début de maladie entre 1995 et 2016 (N=2380)			
			SEP-RR et SEP-SP (N=2380)		SEP-RR (N=2124)	
	ORa [IC95%] (a)	P-value (b)	ORa [IC95%] (c)	P-value (b)	ORa [IC95%] (c)	P-value (b)
Sexe		0,984		0,0591		0,1631
Hommes	1 (Référence)		1 (Référence)		1 (Référence)	
Femmes	1[0,81-1,23]		0,82[0,67-1,01]		0,86[0,69-1,07]	
Âge au début SEP		<0,0001		0,1589		0,2059
[15-25] ans	1 (Référence)		1 (Référence)		1 (Référence)	
]25-35] ans	0,83[0,65-1,05]		1,19[0,93-1,52]		1,18[0,92-1,52]	
]35-45] ans	0,6[0,46-0,78]		1,12[0,86-1,45]		1,09[0,82-1,43]	
≥45 ans	0,4[0,28-0,57]		0,86[0,62-1,19]		0,84[0,59-1,19]	
Forme de SEP		<0,0001		0,3377		
SEP-RR	1 (Référence)		1 (Référence)			
SEP-SP	1,86[1,44-2,4]		1,17[0,85-1,62]			
Nombres de poussées dans les 2 premières années de maladie		<0,0001		<0,0001		<0,0001
1 poussée	1 (Référence)		1 (Référence)		1 (Référence)	
2 poussées	0,19[0,15-0,24]		0,38[0,31-0,48]		0,39[0,3-0,49]	
2 à 4 poussées	0,08[0,06-0,1]		0,23[0,18-0,3]		0,24[0,18-0,32]	
≥5 poussées	0,04[0,02-0,06]		0,09[0,06-0,14]		0,09[0,06-0,15]	
Evolution critère diagnostics		<0,0001		<0,0001		<0,0001
1982-2001 (d1)	1 (Référence)		1 (Référence)		1 (Référence)	
1995-2001 (d2)						
2002-2009	0,11[0,09-0,14]		0,24[0,19-0,3]		0,24[0,19-0,3]	
2010-2016	0,02[0,01-0,02]		0,05[0,04-0,07]		0,05[0,04-0,07]	
EDI-quintiles		0,1641		0,381		0,2274
EDI-Q1	1 (Référence)		1 (Référence)		1 (Référence)	
EDI-Q2	0,94[0,66-1,34]		1,07[0,75-1,52]		1,08[0,75-1,56]	
EDI-Q3	0,7[0,5-0,99]		0,77[0,55-1,1]		0,73[0,51-1,06]	
EDI-Q4	0,75[0,54-1,04]		0,96[0,69-1,33]		0,93[0,66-1,32]	
EDI-Q5	0,89[0,66-1,19]		1,00[0,74-1,35]		1,00[0,73-1,37]	

ORa : Odds Ratio ajusté **IC95%** : Intervalle de confiance à 95%

(a) Temps médian accès 1^{er} DMT entre 1982 et 2016= 2,67 années **(b)** Test du Log rank utilisé pour déterminer la significativité **(c)** Temps médian accès 1^{er} DMT entre 1995 et 2016=1,51 années **(d1)** Entre 1985 et 2001 pour les patients avec un début de maladie entre 1982 et 2016 (N=3293) **(d2)** Entre 1995 et 2001 pour les patients avec un début de maladie entre 1995 et 2016 (N=2380)

3.5.3 Les traitements de fond de 2nde ligne

 *Le travail présenté ci-dessous a fait l'objet d'une publication dans le journal Plos One en février 2018 sous le titre « Socio-economic status influences access to second-line disease modifying treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients ».*

❖ La méthode

▪ La population d'étude

Les données de l'étude ont été extraites de la base de données du réseau de prise en charge de la SEP en Normandie occidentale qui fait partie de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP) (Cotton et al., 2015). L'ensemble des patients inclus dans cette base de données ont été diagnostiqués entre 1982 et 2011 selon les critères de Poser et les critères de McDonald 2001, avec leur révision de 2005 dans les trois départements (Calvados Manche et Orne) de Normandie occidentale (ex-Basse Normandie). La date de première initiation d'un DMT était connue pour tous les patients (n=933) (cf. **Figure 60 page 172**)

La population d'intérêt a été restreinte aux patients avec une forme de SEP-RR qui n'avait pas converti en forme progressive à la date de point (n=733).

La date de fin d'inclusion a été établie afin d'assurer l'exhaustivité des données, la date de point a été établie à la fin de février 2015.

L'enregistrement des patients dans le registre ainsi que l'utilisation des données à des fins de recherches cliniques et épidémiologiques ont été approuvés par le Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) numéro 1011405/1 et un consentement écrit a été obtenu de l'ensemble des patients pour la collecte et l'analyse des données dans un cadre de recherche médicale.

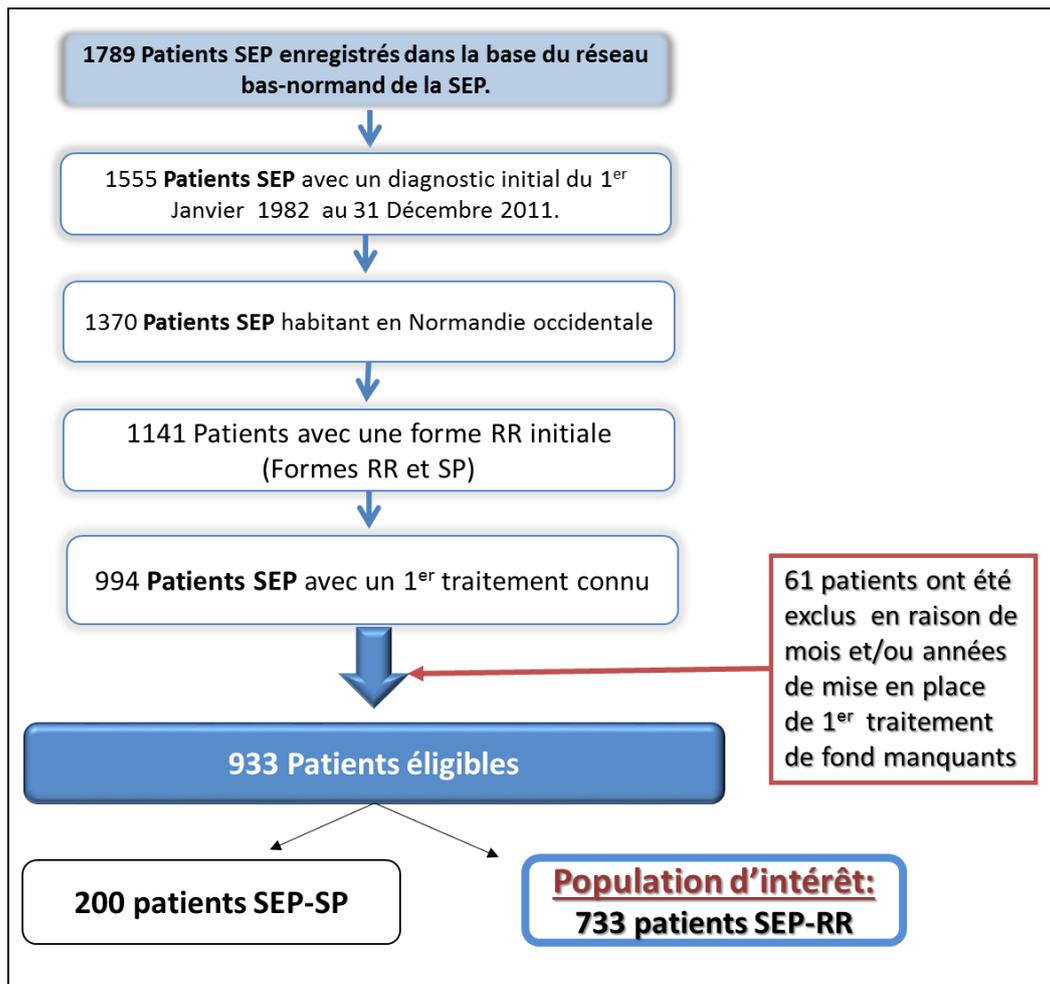


Figure 60 : Flow chart de la population d'intérêt issue de la base du réseau de la Normandie occidentale (ex : Basse Normandie) (n = 733).

▪ **Variables :**

La principale variable a été définie comme le délai (en année) entre l'introduction du DMT de première ligne et de seconde ligne. Les traitements de seconde ligne retenus pour l'analyse sont le cyclophosphamide, la mitoxantrone, le natalizumab et le fingolimod. Si le premier DMT initié était un DMT dit de seconde ligne, le délai était considéré comme égal à une demi-vie (n=48 ; 5,1%). L'évènement d'intérêt pour l'ensemble des analyses de survie était l'introduction d'un DMT de seconde ligne. Pour les patients n'ayant jamais reçu de traitement de seconde ligne, les délais ont été censurés à la date de la dernière consultation neurologique.

Les caractéristiques des patients SEP que nous avons pris en considération dans les analyses sont les suivantes : la date de naissance, le sexe, l'année de début de maladie, l'année de diagnostic selon les critères de Poser et de McDonald et le département de résidence au diagnostic. La variable socio-économique utilisée est un proxy basé sur l'adresse de résidence renseignée et géolocalisé grâce au Système d'Information Géographique (SIG) ARCGIS 10.2

et assigné à une zone géographique Ilot Regroupé pour l'Information Statistique (IRIS). L'IRIS est la plus petite aire géographique pour laquelle les données de recensement sont disponibles. Un score EDI est calculé pour chaque IRIS. Afin d'attribuer un score de défavorisation sociale et économique à chaque IRIS, nous avons utilisé la version française de l'EDI (Pornet et al., 2012). Dans notre étude nous avons utilisé l'EDI comme une variable catégorielle de manière à accroître la comparaison avec d'autres potentielles études. L'EDI a alors été distribué en quintiles calculés selon le taux de distribution nationale.

▪ **Analyses statistiques :**

L'estimateur de Kaplan Meyer (KM) a été utilisé dans le but d'obtenir une représentation graphique des différentes variables catégorielles (le sexe, la forme de SEP, le département de résidence au diagnostic, la période de diagnostic, l'âge au début de la maladie et le niveau de défavorisation socio-économique approché par les quintiles de l'EDI). Dans les analyses pour chaque variable stratifiée univariée, un test du log-rank a été réalisé pour détecter l'existence d'une différence de probabilité d'accès aux traitements de seconde ligne entre les groupes de population. L'analyse de KM de comparaison des délais d'accès aux traitements de seconde ligne en fonction du quintile de l'EDI ne donnait pas de différence significative. En se basant sur l'observation des cinq courbes de KM correspondantes aux quintiles de l'EDI, la courbe représentant le quintile se séparait visuellement nettement des quatre autres. En conséquence les analyses suivantes ont été menées en comparant la population du quintile 1 avec celles des quintiles 2 à 5 regroupées.

Plusieurs modèles de Cox à risque proportionnel multivariés et ajustés ont été réalisés avec comme variable dépendante, le délai de mise en place d'un DMT de seconde ligne et comme variable explicative, le niveau de défavorisation socio-économique. Les variables suivantes : le sexe, l'âge au début de la maladie, le département de résidence au diagnostic, la période de diagnostic et l'année de début de maladie ont été utilisées comme covariables explicatives d'ajustement. La durée de maladie a été utilisée en variable d'ajustement continue dans l'ensemble des modèles de régression de Cox.

Le seuil de significativité pour les tests du log-rank, utilisé afin d'estimer les différences statistiques entre les variables stratifiées des modèles de survie de Kaplan-Meier et des régressions de COX univariées et multivariées utilisées, a été défini pour des $p\text{-values} < 0,05$. Pour des $p\text{-values} < 0,1$ non significatives, le terme de tendance à une différence statistique pourra être employé.

Toutes les analyses statistiques de ces études ont été réalisées en utilisant les logiciels SAS version 9.3 et STATA IC/SE 14.

❖ Résultats

Dans la cohorte mère, la majorité de patients était de sexe féminin (74,4% ; n=695). L'âge moyen de début de maladie est de 32,46 ans (ET±9,75) avec un âge de début de maladie allant de 6 à 65 ans. Aucun des patients inclus n'a reçu de DMT avant l'âge de 16 ans et après l'âge de 64 ans. L'âge médian de début du traitement de seconde ligne était de 39,49 ±10,08 ans. La majorité des patients (62,3% ; n=581) a été diagnostiquée entre 2001 et 2011 dans le département du Calvados (49,8% ; n=465).

Les caractéristiques de la population d'intérêt (patients SEP-RR; n=733), sont résumées dans le **(cf. Tableau 23 page 178)**.

Comme cela était attendu, le délai médian pour accéder à un DMT de seconde ligne était réduit de 9 ans pour les patients diagnostiqués entre 2001 et 2011 en comparaison de ceux diagnostiqués entre 1982 et 2000 ($p<0,001$). Un délai médian d'accès au traitement de seconde ligne plus court a été observé pour les patients résidant dans la Manche en comparaison de leurs homologues résidant dans le Calvados et dans l'Orne (-3,5 années et -4 années, respectivement) ($p<0,001$).

Le délai médian d'accès à un DMT de seconde ligne ne différait pas entre les quintiles de l'EDI.

Un modèle de Cox réalisé en utilisant le niveau de défavorisation socio-économique (quintiles de EDI) comme une variable dépendante du temps et en séparant les quintiles de l'EDI en deux groupes, le quintile 1 et les quintiles 2 à 5 regroupés, montre une différence significative en faveur du quintile 1 ([HR] 1,19 ; 95% CI [1,07-1,33], $p\text{-value}<0,001$).

Après ajustement sur les autres variables explicatives (sexe, l'âge au début de la maladie, le département de résidence, la période diagnostique et l'année au début de la maladie) et en prenant en considération l'effet modificateur du niveau de défavorisation socio-économique (quintile de l'EDI) au cours du temps, le risque d'accéder à un DMT de seconde ligne est significativement plus élevé pour les patients qui ont les indices de défavorisation socio-économiques les plus faibles, appartenant au quintile 1 de l'EDI ([HR]1,14 95% CI [1,06-1,22], $p\text{-value}<0,001$) en comparaison des patients possédant un indice de défavorisation plus élevé. Cet effet était pertinent seulement à partir d'un certain délai et ne s'appliquait pas à l'ensemble de la période d'analyse **(cf. Tableau 27 page 178)**.

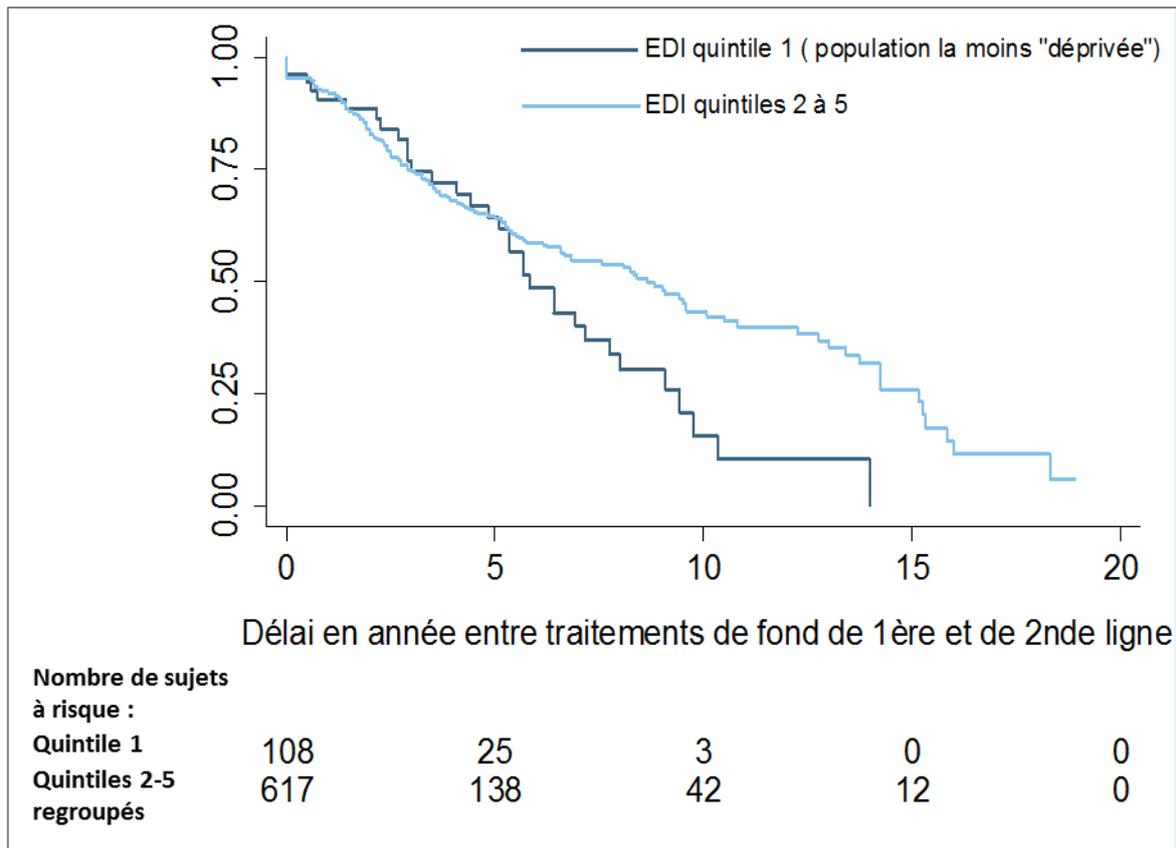


Figure 61 : Influence du statut socio-économique sur le délai entre le 1er traitement et le DMT de seconde ligne chez les patients avec une SEP-RR. L'estimateur de Kaplan-Meier permet d'évaluer le délai d'accès à un traitement de 2^{de} ligne selon le quintile l'EDI. Une comparaison à été faite entre le quintile 1 de l'EDI et les quintiles 2 à 5 regroupés.

Sur les 5 premières années d'exposition au premier DMT dit de 1^{ère} ligne, le niveau socio-économique n'était pas associé au délai d'accès au DMT de 2^{de} ligne mais apparaissait significativement après 5 ans (**cf. Figure 61 page 175**).

En effet après 5 années de délais entre l'initiation du DMT de 1^{ère} ligne, le risque d'accéder à un DMT de 2^{de} ligne était 3 fois plus élevé pour les patients possédant des indices plus faibles de défavorisation socio-économique (1^{er} quintile de l'EDI), ([HR] 3,14 95% CI [1,72-5,72], p-value<0,001) comparativement aux patients possédant des indices plus élevés (2^{ème} au 5^{ème} quintile de l'EDI) (**Tableau 27 page 178**).

Dans le modèle multivarié de régression de Cox ajusté, le risque d'accéder à un DMT de 2^{de} ligne augmentait de 10% par année supplémentaire de durée de maladie (depuis le début de la maladie) (**Tableau 26 page 177 et Tableau 27 page 178**).

Nous avons réalisé une analyse complémentaire en utilisant le modèle de régression de Cox multivariée et ajusté en ne sélectionnant les patients qui avait au moins une poussée de renseignée sur la période d'exposition au DMT de 1^{ère} ligne, cela étant considéré comme une potentielle indication de passage à un DMT de seconde ligne (n=382).

Le risque d'accéder à un DMT de seconde ligne restait significatif après 5 années

d'exposition à un DMT de 1^{ère} ligne chez les patients les moins défavorisés ([HR] 2,13 95%CI [1,07-4,22], p-value=0,039) appuyant ainsi notre résultat principal (**cf. Tableau 28 page 179**).

Tableau 25 : Caractéristiques des patients diagnostiqués avec une forme de SEP RR pendant la période [1982-2011] en Normandie occidentale (ex Basse Normandie)

Facteurs	Nombre de patients avec une SEP-RR (%)	Nombres patients avec un traitement de seconde ligne (n)	Délai médian (a) [IC 95%]	p-value (b)
Sexe	733	199		0,069
Homme	186 (25,4%)	60	5,34 [3,91-8,08]	
Femmes	547 (74,6%)	139	8,83 [6,58-9,58]	
Age au début de la maladie	733	199		0,1881
[6-25 ans]	205 (28%)	73	6,41 [4,5-9,58]	
[26-35 ans]	280 (38,2%)	75	9,08 [6,83-12,75]	
[36-45 ans]	177 (24,1%)	39	5,75 [4,59-9,58]	
>45 ans	71 (9,7%)	12	5,33 [3,91-,]	
Période de diagnostic	733	199		<0,001
[1982-2000]	204 (27,8%)	55	13,75 [10,33-14,25]	
[2001-2011]	529 (72,2%)	144	4,83 [3,83-5,66]	
Département de résidence au diagnostic	733	199		0,0015
Manche	247 (33,7%)	76	5,58 [3,92-8]	
Calvados	378 (51,6%)	97	9,08 [6,83-10,33]	
Orne	108 (14,7%)	26	9,5 [5,33-15,83]	
EDI (quintiles)	725	198		0,1923
Q1	108 (14,7%)	35	5,83 [4,83-7,75]	
Q2	115 (15,7%)	28	9,08 [8,34-13]	
Q3	155 (21,1%)	41	9 [5,33-14,25]	
Q4	183 (25%)	55	6,58 [5-12,25]	
Q5	164 (22,4%)	39	9,5 [6,58-15,83]	

(a) Analyses de survie Kaplan Meier pour estimer le délai médian pour accéder à un traitement de seconde ligne.

(b) Test du Log rank utilisé pour déterminer la significativité

Tableau 26 : Association entre le niveau socio-économique et l'accès à un traitement de seconde ligne chez les patients avec une SEP RR.

Facteurs	HRa [IC95%]	p-value (b)
Sexe		0,4192
Hommes	1,00 (Référence)	
Femmes	0,88 [0,64-1,2]	
Age au début de la maladie		0,1139
[6-25 années]	1,00 (Référence)	
[26-35 années]	0,7 [0,5-0,97]	
[36-45 années]	0,71 [0,47-1,05]	
>45 années	0,61 [0,32-1,14]	
Département de résidence au diagnostic		0,0005
Manche	1,00 (Référence)	
Calvados	0,56 [0,41-0,77]	
Orne	0,52 [0,33-0,82]	
Période de diagnostic		0,0076
1982-2000	1,00 (Référence)	
2001-2011	1,89 [1,18-3,02]	
Durée de la maladie (années)	1,1 [1,06-1,15]	< 0,0001
EDI (c) (quintiles combiné)		0,0011
Q2-Q5	1,00 (Référence)	
Q1	1,14 [1,06-1,22]	

HRa : Hazard Ratio ajusté **IC95%** : **Intervalle de confiance à 95 %**

(b) Test du Log rank utilisé pour déterminer la significativité

(c) Modèle de Cox multivarié pour étudier l'effet de l'EDI réalisé avec l'EDI comme variable dépendante du temps ce qui permet de prendre en considération l'interaction entre l'EDI et le temps. (fonction tvc du logiciel STATA ®).

Tableau 27 : Association entre le niveau socio-économique et l'accès à un traitement de seconde ligne chez les patients avec une SEP-RR après 5 années d'exposition à un traitement de première ligne.

Facteurs	HRa [IC 95%]	p-value (b)
Sexe		0,4487
Hommes	1,00 (Référence)	
Femmes	0,89 [0,65-1,21]	
Âge au début de la maladie		0,1199
[15-25 années]	1,00 (Référence)	
[26-35 années]	0,7 [0,5-0,97]	
[36-45 années]	0,71 [0,47-1,05]	
>45 années	0,62 [0,33-1,16]	
Département de résidence		0,0006
Manche	1,00 (Référence)	
Calvados	0,57 [0,42-0,77]	
Orne	0,51 [0,32-0,82]	
Période de diagnostic		0,0075
1982-2000	1,00 (Référence)	
2001-2011	1,89 [1,18-3,02]	
Durée de la maladie (années)	1,1 [1,06-1,15]	< 0,0001
EDI ^(a) (quintiles combined)		0,0005
Q2-Q5	1,00 (Référence)	
Q1	3,14 [1,72-5,72]	

HRa : Hazard Ratio ajusté **IC95%** : Intervalle de confiance à 95 %

(b) Test du log-rank utilisé pour déterminer la significativité

(c) Modèle de Cox multivarié pour étudier l'effet de l'EDI réalisé avec l'EDI comme variable dépendante du temps ce qui permet de prendre en considération l'interaction entre l'EDI et le temps. (fonction tvc du logiciel STATA ®).

Tableau 28 : Association entre le niveau socio-économique et l'accès à un traitement de 2nde ligne chez les patients avec une SEP RR et une indication avérée de DMT de 2nde ligne après 5 années d'exposition à un traitement de première ligne

Facteurs	HRa [IC 95%]	p-value (b)
Sexe		0,6163
Hommes	1,00 (Référence)	
Femmes	0,91 [0,62-1,33]	
Âge Au Début De La Maladie		0,369
[15-25 années]	1,00 (Référence)	
[26-35 années]	0,74 [0,49-1,11]	
[36-45 années]	0,78 [0,48-1,28]	
>45 années	0,54 [0,21-1,39]	
Département de résidence		0,1472
Manche	1,00 (Référence)	
Calvados	0,72 [0,48-1,07]	
Orne	0,61 [0,35-1,06]	
Période de diagnostic		0,3818
1982-2000	1,00 (Référence)	
2001-2011	1,31 [0,72-2,37]	
Durée de la maladie	1,16 [1,1-1,23]	<0,001
EDI^(a) (quintiles combinés)		
Q2-Q5	1,00 (Référence)	
Q1	2,13 [1,07-4,22]	0,0391

(a) Model de Cox Multivarié pour étudier l'effet de l'EDI réalisé avec l'EDI comme variable dépendante du temps ce qui permet de prendre en consideration l'interaction entre l'EDI et le temps. (fonction tvc du logiciel STATA ®).

3.6 PUBLICATION DE THÈSE N°4



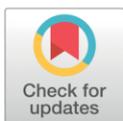
RESEARCH ARTICLE

Socio-economic status influences access to second-line disease modifying treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients

Floriane Calocer^{1,2*}, Olivier Dejardin^{3,4}, Karine Droulon⁵, Guy Launoy^{3,4}, Gilles Defer^{1,2}

1 CHU de Caen, Department of Neurology, Caen, FR, 2 Normandie Université, UNICAEN, INSERM 1237, Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders, Caen, FR, 3 CHU de Caen, Pôle de Recherche, Caen, FR, 4 Normandie Université, UNICAEN, INSERM 1086, ANTICIPE « Cancers et Préventions » Caen, FR, 5 Réseau Bas-Normand pour la SEP, Caen, FR

* floriane.calocer@inserm.fr



OPEN ACCESS

Citation: Calocer F, Dejardin O, Droulon K, Launoy G, Defer G (2018) Socio-economic status influences access to second-line disease modifying treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients. PLoS ONE 13(2): e0191646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646>

Editor: Sreeram V. Ramagopalan, University of Oxford, UNITED KINGDOM

Received: April 10, 2017

Accepted: January 9, 2018

Published: February 1, 2018

Copyright: © 2018 Calocer et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: Floriane Calocer received a fellowship from the "Réseau Bas-Normand pour la SEP" and from the Regional Council of Normandy for carrying out this study. The Regional Council of Normandy had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. The "Réseau Bas

Abstract

Objective

In MS, Socio-Economic status (SES) may influence healthcare and access to disease-modifying treatments (DMTs). Optimising delays to switch patients to a second-line DMT may hamper disease progression most effectively and achieve long term disease control. The objective of this study is to identify the influence of SES on the delay between first and second line DMT in RRMS patients, in Western-Normandy, France.

Methods

The association between SES and the delay to access a second-line DMT were studied using data from the MS registry of Western-Normandy including 733 patients with a diagnosis of RRMS during the period in question [1982–2011]. We used the European Deprivation Index (EDI), a score with a rank level inversely related to SES. We performed multivariate adjusted Cox models for studying EDI effect on the delay between first and second line DMT.

Results

No significant influence of SES was observed on delay to access a second-line DMT if first-line DMT exposure time was less than 5 years. After 5 years from initiation of first-line treatment the risk of accessing a second-line DMT is 3 times higher for patients with lower deprivation indices (1st quintile of EDI) ([HR] 3.14 95%CI [1.72–5.72], p-value<0.001) compared to patients with higher values (EDI quintiles 2 to 5).

Interpretation

In RRMS, a high SES may facilitate access to a second-line DMT a few years after first-line DMT exposure. Greater consideration should also be given to the SES of MS patients as a risk factor in therapeutic healthcare issues throughout medical follow-up.

Normand pour la SEP^a had only a role in data collection.

Competing interests: Olivier Dejaridin, Karine Droulon and Guy Launoy report no disclosure. Floriane Calocer received a travel grant for presenting work to a meeting from ARSEP foundation for MS Research. Gilles Defer received personal compensation for scientific advisory board from BiogenIdec, Novartis, Genzyme and Teva pharmaceutical Industries Ltd and has received funding for travel and/or speaker honoraria from Merck Serono, BiogenIdec, Novartis, Genzyme and Teva pharmaceutical Industries Ltd. His institution received grants supporting research in his department from Merck Serono, BiogenIdec, and Novartis. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Introduction

Socio-economic factors have been shown to influence different health indicators (risk of occurrence, survival, clinical course and access to health care system) of many chronic diseases including cancer, cardiovascular diseases, HIV, diabetes and neurological diseases [1–9]. Regarding Multiple Sclerosis (MS), socioeconomic status (SES) tends to be associated with the risk of onset of MS although findings remain controversial and inconsistent [10].

The effect of SES can be investigated not only in terms of MS risk but also in terms of MS care system. Indeed, patients followed by a neurologist and/or a MS multidisciplinary care network may benefit from better global care. They are more likely to undergo diagnosis procedures and to receive disease-modifying treatments (DMTs) [11–13]. However, social inequalities may represent a barrier when it comes to accessing different medical specialists for MS care and can impact upon the quality of global MS care and access to DMTs.

In various chronic and systemic diseases, diagnosis and therapeutic delays are relevant health indicators at different stages in the medical process: from initial symptom presentation through treatments including time from first symptoms to diagnosis and time from diagnosis to treatment initiation. These delays may be influenced by many variables depending on the patient (behaviour when faced with a health problem, treatment acceptance), physicians (lengthy wait times, specialist referral times) and/or the medical process (availability of medical investigations and treatment). Many variables such as marital status, household income, level of education, living in rural or urban areas, presence of comorbidities and medical insurance cover may explain delayed diagnosis and treatment as demonstrated in cancers [14,15]. In MS, optimising treatment delays, including intervals to switch patients to second-line DMT may, if indicated, delay disease progression most effectively and achieve long-term disease control [16,17].

The aim of this study is to identify the influence of SES on the delay between first and second-line DMT in RRMS patients, in Western-Normandy, France.

Methods

Study population

Study data were extracted from the database of the Western-Normandy MS network, which is part of the French MS Observatory (OFSEP) [18]. All patients included in this MS database were diagnosed according to Poser and McDonald 2001 then 2005 criteria, between 1982 and 2011 in three French *counties* in Western-Normandy (Calvados, Manche, and Orne). The date of the first DMT treatment was known for these patients (n = 933) (Fig 1).

The population of interest was limited to patients with an initial RR form of MS who did not convert to a secondary progressive form at the cut-off date (n = 733).

The end of inclusion date was established to ensure the completeness of the data. The cut-off date was set as the end of February 2015.

The MS registry and use of its data for clinical and epidemiological research were approved by the French National Ethics Committee *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL number 1011405/1) and written informed consent was obtained from all patients for collecting and analysing their data in medical research.

Variables

The main variable was defined as the delay (in years) between the introduction of first-line and second-line DMTs. The second-line DMTs selected for the analysis were cyclophosphamide, mitoxantrone, natalizumab and fingolimod. If the first treatment was a second-line

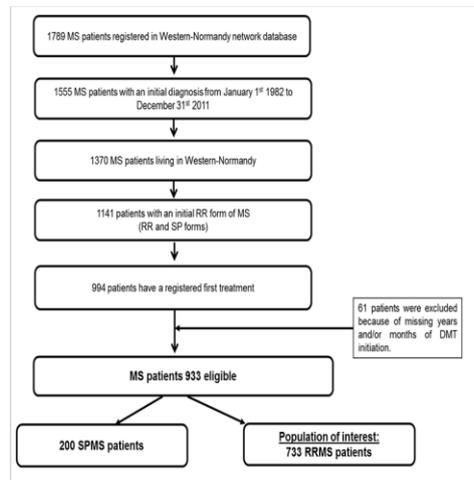


Fig 1. Flow chart of population of interest extracted from the Western-Normandy MS network database (n = 733). DMT: Disease Modifying Treatment. SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis. RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646.g001>

DMT, delay was considered equal to half a day (n = 48; 5.1%). The event of interest for the entire survival analysis was the introduction of a second-line DMT. For patients who never received second-line DMT, delay was censored on the date of the last neurological consultation.

MS patient characteristics were as follows: date of birth, gender, years of disease onset, diagnosis years according to Poser and McDonald criteria and county of residence at diagnosis.

Social variables were based on each patient's place of residence, geolocalised according to a Geographic Information System (ARCGIS 10.2) and assigned to an IRIS (*Ilots Regroupés pour l'Information Statistique*). IRIS is the smallest French geographic unit for which census data are available and an EDI score was calculated for each IRIS. In order to attribute a social deprivation score to the IRIS, we used the French EDI (European Deprivation Index) [19]. In our study we used EDI as a categorical variable in order to increase comparability with others studies. EDIs were therefore distributed into quintiles calculated according to the national distribution rate.

Statistical analysis

The Kaplan-Meier (KM) estimator was used in order to obtain graphical representation of the different categorical variables (gender, MS form, county of residence at diagnosis and period of diagnosis, age at disease onset, and EDI quintiles). For each stratified univariate, an analysis log-rank test was performed to detect any difference between the population groups in the probability of accessing a second-line DMT in the KM analysis. The KM univariate analysis comparing delay to access second-line DMT according to EDI quintiles wasn't statistically significant. Based on an observation of the five curves of KM, the curve corresponding to EDI quintile 1 tends to be separate from the others four. Consequently, the analysis was carried out comparing the population of quintile1 to populations of quintiles 2 to 5 combined.

A series of adjusted multivariate cox proportional hazard models was performed with the delay of second-line DMT initiation as a dependent variable and EDI quintiles as independent

variables. The following covariates gender, age at disease onset, county of residence at diagnosis, period of diagnosis and year of disease onset were used as other independent adjustment variables. The year of disease onset was taken as a continuous adjustment variable for all multivariate Cox regression models. All statistical analyses of this study were performed using SAS version 9.3 and STATA IC/SE 14.

Results

In the initial overall cohort, the majority of patients were females (74.4%; $n = 695$). The mean age at disease onset was 32.46 ± 9.75 years, with age at disease onset ranging from 6 to 65 years. No patient received second-line DMT before the age of 16 or after the age of 64, with the mean age at onset of second-line DMT being 39.49 ± 10.08 years. Most patients (62.3%; $n = 581$) were diagnosed between 2001 and 2011 in the county of Calvados (49.8%; $n = 465$).

The characteristics of the population of interest (RRMS patients; $n = 733$), are summarised in [Table 1](#).

As expected, the median delays to access a second-line DMT was significantly reduced by 9 years in patients diagnosed between 2001 and 2011 compared to patients diagnosed between 1982 and 2000 ($p < 0.001$). A shorter median delay to access a second-line DMT was recorded for patients living in Manche at the time of diagnosis compared to their counterparts in Calvados and Orne (-3.5 years and -4 years, respectively) ($p < 0.001$).

Median delays to access a second-line DMT did not differ statistically between the five EDI quintiles.

Table 1. Characteristics of patients diagnosed with RRMS during the period [1982–2011] in Western-Normandy.

Factors	Number of RRMS patients (%)	Number of second-line DMT initiation (n)	Median delay ^(a) [CI 95%]	p-value ^(b)
Gender	733	199		0.069
Males	186 (25.4%)	60	5.34 [3.91–8.08]	
Females	547 (74.6%)	139	8.83 [6.58–9.58]	
Age at disease onset	733	199		0.1881
[6–25 years]	205 (28%)	73	6.41 [4.5–9.58]	
[26–35 years]	280 (38.2%)	75	9.08 [6.83–12.75]	
[36–45 years]	177 (24.1%)	39	5.75 [4.59–9.58]	
>45 years	71 (9.7%)	12	5.33 [3.91–]	
Periods of diagnosis	733	199		<0.001
[1982–2000]	204 (27.8%)	55	13.75 [10.33–14.25]	
[2001–2011]	529 (72.2%)	144	4.83 [3.83–5.66]	
County of residence at diagnosis	733	199		0.0015
Manche	247 (33.7%)	76	5.58 [3.92–8]	
Calvados	378 (51.6%)	97	9.08 [6.83–10.33]	
Orne	108 (14.7%)	26	9.5 [5.33–15.83]	
EDI (quintiles)	725	198		0.1923
Q1	108 (14.7%)	35	5.83 [4.83–7.75]	
Q2	115 (15.7%)	28	9.08 [8.34–13]	
Q3	155 (21.1%)	41	9 [5.33–14.25]	
Q4	183 (25%)	55	6.58 [5–12.25]	
Q5	164 (22.4%)	39	9.5 [6.58–15.83]	

(a) Kaplan Meier survival analysis estimates median delay to access a second-line DMT.

(b) Log rank test used for calculation of significance.

DMT: Disease Modifying Treatment. RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. CI: Confidence Interval. EDI: European Deprivation Index.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646.t001>

Table 2. Association between SES and access to a second-line DMT for RRMS patients.

Factors	HR [CI95%]	p-value
Gender		0.4192
Males	1.00 (Reference)	
Females	0.88 [0.64–1.2]	
Age at disease onset		0.1139
[6–25 years]	1.00 (Reference)	
[26–35 years]	0.7 [0.5–0.97]	
[36–45 years]	0.71 [0.47–1.05]	
>45 years	0.61 [0.32–1.14]	
County of residence at diagnosis		0.0005
Manche	1.00 (Reference)	
Calvados	0.56 [0.41–0.77]	
Orne	0.52 [0.33–0.82]	
Period of diagnosis		0.0076
1982–2000	1.00 (Reference)	
2001–2011	1.89 [1.18–3.02]	
Year of disease's onset	1.1 [1.06–1.15]	< 0.0001
EDI^(a) (quintiles combined)		0.0011
Q2-Q5	1.00 (Reference)	
Q1	1.14 [1.06–1.22]	

(a) Multivariate Cox model for studying EDI effect was performed using EDI as time varying covariate that allows taking into consideration the interaction between EDI and time. (tvc function of STATA[®] software).

DMT: Disease Modifying Treatment. RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. EDI: European Deprivation Index.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646.t002>

A Cox model performed with EDI separated into 2 groups, namely quintile 1 and quintiles 2 to 5 combined, and using this as a time-varying covariate shows a significant difference in favour of quintile 1 ([HR] 1.19; 95% CI [1.07–1.33], p-value<0.001).

After adjustment based on other independent variables (gender, age at disease onset, county of residence, period of diagnosis and year of disease onset) and taking into account the modifying effect of EDI quintiles over time, the risk to access a second-line DMT is significantly higher for patients with the lowest deprivation indices (the 1st quintile of EDI) ([HR] 1.14 95% CI [1.06–1.22], p-value<0.001) compared to patients with a higher EDI. This effect is only relevant over a certain time period and does not apply to the overall period of analysis (Table 2).

During the first 5 years of first-line treatment, SES is not significantly associated with the delay of accessing second-line DMT but was significantly associated after (Fig 2).

Indeed, after 5 years delay from the initiation of first-line treatment initiation, risk to access a second-line DMT was 3 times higher for patients with lower deprivation indices (1st quintile of EDI) ([HR] 3.14 95% CI [1.72–5.72], p-value<0.001) compared to patients with higher values (EDI quintiles 2 to 5) (Table 3).

Discussion

Different studies have already shown a significant association between high SES in childhood and adulthood, and a lower risk of MS [20–22]. Apart from influencing the MS risk, social inequalities also seem to impact upon access to treatments.

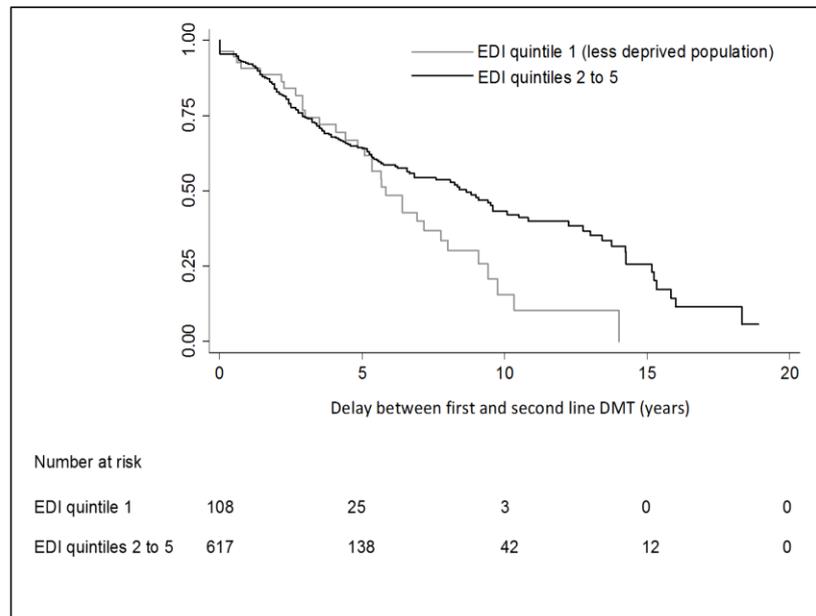


Fig 2. Influence of SES on delay between first and second line DMT in RRMS patients. Kaplan-Meier estimates for delay to access a second-line DMT according to EDI quintiles used as SES indicator. A comparison was made between EDI quintile 1 and EDI quintiles 2 to 5 combined. SES: Socio-Economic Status. DMT: Disease Modifying Treatment. RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. EDI: European Deprivation Index.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646.g002>

Our findings which confirmed that SES affects access to treatment is consistent with the study conducted by Owens and al. [23] in two different areas of the UK (Nottingham and Glasgow). They used the Index of Multiple Deprivation (IMD) as the social deprivation variable and found that being from a deprived area significantly reduced the probability of receiving a DMT prescription. The results were almost identical using another validated deprivation measure, namely the Carstairs' score, and then ensuring the consistency of the link.

We went further, and we have shown that SES influences the initiation of second-line DMT in RRMS patients with a unique relevant difference between patients with a higher SES (first quintile of EDI) and the others. Indeed, patients with higher SES have faster access to second-line DMTs than patients with lower SES only 5 years after first-line DMT exposure.

This time-related result may initially be explained by the financial difficulties encountered by lower SES patients who may be discouraged from receiving appropriate medical follow-up for MS. Previous studies conducted in the USA have highlighted differences in accessing medical specialists for MS care based on insurance status and SES (education, incomes and employment status) [24]. Patients with no health insurance and a lower household income are less likely to consult a neurologist [25]. In France, some neurologists may charge additional fees that may be refunded either in full or in part by complementary health insurance schemes. Some patients may be out-of-pocket in terms of medical expenditure after each neurologist consultation. Approximately 5% of the French population is estimated to be without complementary health insurance [26]. Patients with lower SES are more likely to fall into this category. According to an INSEE survey, 21% of patients belonging to the lower 20% SES category

Table 3. Association between SES and access to a second-line DMT for RRMS patients after a 5-years delay between first and second line DMT.

Factors	HR [CI 95%]	p-value
Gender		0.4487
Males	1.00 (Reference)	
Females	0.89 [0.65–1.21]	
Age at disease onset		0.1199
[15–25 years]	1.00 (Reference)	
[26–35 years]	0.7 [0.5–0.97]	
[36–45 years]	0.71 [0.47–1.05]	
>45 years	0.62 [0.33–1.16]	
County of residence at diagnosis		0.0006
Manche	1.00 (Reference)	
Calvados	0.57 [0.42–0.77]	
Orne	0.51 [0.32–0.82]	
Period of diagnosis		0.0075
1982–2000	1.00 (Reference)	
2001–2011	1.89 [1.18–3.02]	
Year of disease onset		< 0.0001
EDI^(a) (quintiles combined)		0.0005
Q2-Q5	1.00 (Reference)	
Q1	3.14 [1.72–5.72]	

(a) Multivariate Cox model for studying EDI effect was performed using EDI as time varying covariate that allows taking into consideration the interaction between EDI and time. (tvc function of STATA[®] software).

DMT: Disease Modifying Treatment. RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. EDI: European Deprivation Index.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646.t003>

are reported not to have supplementary health cover compared to 4% of the higher quintile population [27]. This survey assumes that 17% of patients with overall health insurance cover for chronic disease do not have supplementary health cover. Out-of-pocket medical expenditure can be significant in MS patients with a low SES and can discourage them from having regular follow-up and consultations. However, in France, second-line DMT initiation is strictly reserved to public or private hospital neurological care. For these reasons, patients receive second-line DMT only in hospital, at least regarding initiation, and are mainly followed up in MS centres where health costs directly or indirectly related to MS are fully covered by public health insurance. Thus, if financial criteria were to impact upon neurological follow-up, the effect on second-line treatment initiation would be fairly weak.

A clearer explanation is that patients with a high SES pay closer attention to and are more involved throughout their medical follow-up compared to patients with a lower SES. The former is more likely to have better attendance at medical appointments and constructive dialogue with physicians. As second-line DMTs have greater efficacy on MS disease but present a significant risk of serious side effects, patients with a high SES may have a better understanding of the benefit-risk ratio of second-line DMT and may accept treatment change more readily.

Indeed, neurologists may be more reluctant to propose second-line DMT for patients with a lower SES, as these ones have generally a low level of education that makes it difficult to understand health-related information and limits their participation in treatment decisions [28]. Unfortunately, we were not able to assess this criterion because of the excessive amount of missing data for our population.

In addition, neurologists may find it difficult to identify breakthrough disease in these patients and/or to decide to prescribe second-line DMT. In a complementary study, we performed similar survival analyses and adjusted multivariate Cox analyses selecting only RRMS patients who had at least one relapse under first-line DMT (i.e. as a proxy of a potential indication of second-line DMT switch) (n = 382).

The risk of accessing second-line DMT remains significant after 5 years of first-line treatment exposure in favour of socially less deprived patients ([HR] 2.13 95%CI [1.07–4.22], p-value = 0.039) (**Supporting information S1 Table**), supporting our main result. This complementary result refutes hypothesis of disease stability as a possible explanation for MS patients not accessing a second-line treatment.

Apart from social inequalities, geographical disparities can pose another barrier to accessing medical MS care. In a survey study conducted in 50 US states, significant differences were apparent between urban/rural places of residence in terms of accessing specialist MS care providers. For instance, most of the geographically isolated patients chose not to use MS-related care because of excessively long travel times [29,30].

In our study we showed that patients living in Manche had earlier access to second-line DMT than those living in Orne and Calvados. We ensured that this result was not biased by the effect of the diagnosis period. Moreover, this difference is not consistent with all the means implemented to avoid MS care disparities between counties. In these three counties, a common MS health network and regular regional medical team meetings were set up to help neurologists with therapeutic decisions and to harmonise the healthcare system. One possible explanation is that, in the Manche county, there were no private neurologists particularly involved in MS during a large part of the study period. MS patients had their medical follow-up at hospital and second-line DMT decisions were not influenced by the discussion time between private and hospital neurologists.

The period of diagnosis and years to disease onset, used as adjustment covariates in the multivariate analysis, have a strong influence on access to second-line DMTs. These results were expected and can be explained by the gradual availability of second-line DMT between 2000 and 2011. In addition, the effect of disease onset is obviously explained by improved diagnostic investigations.

Our study has some limitations. Data are collected from a population-based observatory and not from a registry. In the Western-Normandy regional observatory patient inclusion is completely dependent on the reporting neurologist. Most patients suffering from MS in Western-Normandy can be expected to be registered in the observatory. This represents a statistical recruitment bias. However, MS-diagnosed patients had necessarily consulted a neurologist and neurologists are advised to record each diagnosed patient in the observatory. However, this study is based on high-resolution data, because a great deal of information was collected and recorded as exhaustively as possible for each patient thanks to subsequent neurological consultations or via medical records. Data are steadily updated and validated by a clinical research assistant. The Western-Normandy registry forms part of the National Multiple Sclerosis Observatory (OFSEP), which provides detailed guidelines for collecting data and assessing the quality of these data.

Beside the new relapse under first-line DMT, which is the main predictive variable for the switch to second-line DMT, some other clinical variables could influence the switch time to a second-line DMT that are not considered because of missing or unreliable data. One of them, radiological disease activity which is obviously an important criterion for switching to a second-line DMT, is not, nowadays in France, done and/or collected in a standardized way in real life setting (various MRI scanning protocols depending on the different MRI machines) and, thus, could not be included in a population study. Moreover, contrary to clinical trials,

even high-resolution population-based study do not afford the possibility to collect other clinical data such as comorbidities or patient's adherence, and the major strength of population based studies is to analyse data collected on a long term period and to include patients which receive sub-optimal treatments.

The use of EDI, aggregated data at a small area population level, as an indicator of SES, can infer an ecological bias [31]. Taking into account the proximal social environment of a place of residence is a pragmatic solution used in numerous countries. Since the 1990s, many deprivation indices (e.g. Townsend, Carstairs, IMD, Quebec index of material and social deprivation and EDI) linked to small areas and based on aggregated data respond favourably to various requirements for validity, reliability, responsiveness and use in public health [32–34].

Finally, as patients with a secondary progressive MS were withdrawn from the analysis, the time-dependent influence of SES may not be biased by the clinical course of the disease towards a progressive form. There is an independent effect on the time dependant association between high SES and an opportunity to access second-line DMT, even after accounting for gender, age and year of disease onset and period of diagnosis.

Conclusion

We have shown that, in RR-MS patients, SES may influence the access to second-line DMT after a few years of exposure to first-line DMT. This result does not appear to be explained by the MS care system in Western-Normandy where the effective involvement of the regional MS network and regular regional medical team meetings for treatment care may not be sufficient to prevent social inequalities in terms of access to treatment.

On account of different geographical contexts and healthcare systems these results cannot be generalized to other parts of Europe, and of the world. Our results should also be confirmed with a more extended cohort of patients in France. We plan to extend this work to other French regional MS databases for this purpose and to investigate whether social inequalities play a role in other healthcare delays.

Furthermore, the collection of new data, for instance level of education and associated comorbidities, will be necessary to ensure a better understanding of the mechanisms that govern social inequalities in terms of access to DMTs.

Greater consideration should also be given to the SES of MS patients as a risk factor in therapeutic healthcare issues throughout medical follow-up. National health authorities should make every effort to reduce health-related inequalities regarding treatment access and to ensure more effective long-term medical follow-up for patients with a low SES.

Supporting information

S1 Table. Association between SES and access to a second-line DMT for RRMS patients with a potential indication of second-line DMT after a 5-years delay between first and second line DMT. Multivariate Cox model for studying EDI effect was performed using EDI as time varying covariate that allows taking into consideration the interaction between EDI and time. (tvc function of STATA [®] software). DMT: Disease Modifying Treatment. RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. HR: Hazard Ratio. CI: Confidence Interval. EDI: European Deprivation Index. (PDF)

Acknowledgments

We would like to thank the French Observatory of Multiple Sclerosis (OFSEP), which is supported by a grant provided by the French State and handled by the "Agence Nationale de la

Recherche” within the framework of the “Investments for the Future” program, under the reference ANR-10-COHO-002. We also thank the geographical platform MAPinMED and “Cancers and Preventions” group for performing geolocalization of our study population of MS patients, and especially to Ludivine Launay for her large contribution in this task.

Author Contributions

Conceptualization: Floriane Calocer, Olivier Dejardin, Gilles Defer.

Data curation: Floriane Calocer, Olivier Dejardin, Karine Droulon.

Formal analysis: Floriane Calocer, Olivier Dejardin.

Funding acquisition: Gilles Defer.

Investigation: Floriane Calocer, Olivier Dejardin, Gilles Defer.

Methodology: Floriane Calocer, Olivier Dejardin.

Project administration: Olivier Dejardin, Gilles Defer.

Resources: Karine Droulon, Guy Launoy, Gilles Defer.

Software: Floriane Calocer, Olivier Dejardin, Karine Droulon.

Supervision: Olivier Dejardin, Guy Launoy, Gilles Defer.

Validation: Olivier Dejardin, Guy Launoy, Gilles Defer.

Visualization: Floriane Calocer, Olivier Dejardin, Gilles Defer.

Writing – original draft: Floriane Calocer, Olivier Dejardin, Gilles Defer.

Writing – review & editing: Floriane Calocer, Olivier Dejardin, Gilles Defer.

References

1. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 285–293. PMID: [11980781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11980781/)
2. Vohra J, Marmot MG, Bauld L, Hiatt RA. Socioeconomic position in childhood and cancer in adulthood: a rapid-review. *J Epidemiol Community Health*. 2016; 70: 629–634. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-206274> PMID: [26715591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715591/)
3. Agardh E, Ahlbom A, Andersson T, Efendic S, Grill V, Hallqvist J, et al. Socio-economic position at three points in life in association with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in middle-aged Swedish men and women. *Int J Epidemiol*. 2007; 36: 84–92. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl269> PMID: [17510076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17510076/)
4. Kamphuis CB, Turrell G, Giskes K, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. *BMC Public Health*. 2012; 12: 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1>
5. Beltran VM, Harrison KM, Hall HI, Dean HD. Collection of social determinant of health measures in U.S. national surveillance systems for HIV, viral hepatitis, STDs, and TB. *Public Health Rep*. 2011; 126 Suppl 3: 41–53.
6. Marshall IJ, Wang Y, Crichton S, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 1206–1218. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00200-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00200-8) PMID: [26581971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26581971/)
7. Szafarski M. Social determinants of health in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014; 41: 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.013> PMID: [24998313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998313/)
8. Qian W, Schweizer TA, Fischer CE. Impact of socioeconomic status on initial clinical presentation to a memory disorders clinic. *Int Psychogeriatr*. 2014; 26: 597–603. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002299> PMID: [24331159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331159/)

9. Frier A, Barnett F, Devine S. The relationship between social determinants of health, and rehabilitation of neurological conditions: a systematic literature review. *Disabil Rehabil.* 2016;0: 1–8. <https://doi.org/10.3109/09638288.2016.1172672> PMID: 27211315
10. Goulden R, Ibrahim T, Wolfson C. Is high socioeconomic status a risk factor for multiple sclerosis? A systematic review. *Eur J Neurol.* 2015; 22: 899–911. <https://doi.org/10.1111/ene.12586> PMID: 25370720
11. Halper J, Burks JS. Care patterns in multiple sclerosis: principal care, comprehensive team care, consortium care. *NeuroRehabilitation.* 1994; 4: 67–75. <https://doi.org/10.3233/NRE-1994-4203> PMID: 24525317
12. Burks J. Multiple sclerosis care: an integrated disease-management model. *J Spinal Cord Med.* 1998; 21: 113–116. PMID: 9697085
13. Creange A, Debouverie M, Jaillon-Riviere V, Taithe F, Liban D, Moutereau A, et al. Home administration of intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: the experience of French multiple sclerosis networks. *Mult Scler.* 2009; 15: 1085–1091. <https://doi.org/10.1177/1352458509106710> PMID: 19556312
14. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer.* 2015; 112: S92–S107. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.48> PMID: 25734382
15. Allgar VL, Neal RD. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. *Br J Cancer.* 2005; 92: 1959–70. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602587> PMID: 15870714
16. Ziemssen T, De Stefano N, Pia Sormani M, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* 2015; 4: 460–469. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.07.007> PMID: 26346796
17. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013; 19: s321–331. PMID: 24494633
18. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V, Imaging Working Group of the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 2015; 42: 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2014.12.001> PMID: 25660217
19. Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health.* 2012; 66: 982–9. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200311> PMID: 22544918
20. Bjørnevik K, Riise T, Cortese M, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnVIMS study. *Mult Scler J.* 2016; 22: 104–111. <https://doi.org/10.1177/1352458515579444> PMID: 26014605
21. Nielsen NM, Jørgensen KT, Bager P, Stenager E, Pedersen BV, Hjalgrim H, et al. Socioeconomic Factors in Childhood and the Risk of Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 1289–1295. <https://doi.org/10.1093/aje/kws350> PMID: 23660795
22. Riise T, Kirkeleit J, Aarseth JH, Farbu E, Midgard R, Mygland Å, et al. Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education. *Mult Scler J.* 2011; 17: 780–787. <https://doi.org/10.1177/1352458510397686> PMID: 21343231
23. Owens T, Evangelou N, Whyne DK. Rationing and deprivation: disease-modifying therapies for multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2013; 14: 315–21. <https://doi.org/10.1007/s10198-012-0378-7> PMID: 22270579
24. Minden SL, Frankel D, Hadden L, Hoaglin DC. Access to health care for people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007; 13: 547–558. <https://doi.org/10.1177/1352458506071306> PMID: 17463077
25. Minden SL, Hoaglin DC, Hadden L, Frankel D, Robbins T, Perloff J. Access to and utilization of neurologists by people with multiple sclerosis. *Neurology.* 2008; 70: 1141–1149. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306411.46934.ef> PMID: 18362274
26. IRDES. La couverture complémentaire santé en France dans ESPS: Données générales. IRDES. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé [Internet]. Sep 2013. Available: <http://www.irdes.fr/EspaceEnseignement/ChiffresGraphiques/CouvertureComplementaire/DonneesGnles.html>
27. De Saint Pol T, Marical F. La complémentaire santé: une généralisation qui n’efface pas les inégalités. *Insee Prem.* 2007; 4.
28. Willems S, De Maesschalck S, Deveugele M, Derese A, De Maeseneer J. Socio-economic status of the patient and doctor–patient communication: does it make a difference? *Patient Educ Couns.* 2005; 56: 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.02.011> PMID: 15653242

29. Buchanan RJ, Wang S, Stuijbergen A, Chakravorty BJ, Zhu L, Kim M. Urban/rural differences in the use of physician services by people with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2006; 21: 177–187. PMID: [17167187](#)
30. Buchanan RJ, Stuijbergen A, Chakravorty BJ, Wang S, Zhu L, Kim M. Urban/rural differences in access and barriers to health care for people with multiple sclerosis. *J Health Hum Serv Adm*. 2006; 29: 360–375. PMID: [17571473](#)
31. Greenland S, Morgenstern H. Ecological Bias, Confounding, and Effect Modification. *Int J Epidemiol*. 1989; 18: 269–274. <https://doi.org/10.1093/ije/18.1.269> PMID: [2656561](#)
32. Krieger N. Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *Am J Public Health*. 1992; 82: 703–710. PMID: [1566949](#)
33. Mustard CA, Derksen S, Berthelot J-M, Wolfson M. Assessing ecologic proxies for household income: a comparison of household and neighbourhood level income measures in the study of population health status. *Health Place*. 1999; 5: 157–171. [https://doi.org/10.1016/S1353-8292\(99\)00008-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8292(99)00008-8) PMID: [10670997](#)
34. Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Simpson A, Philibert MD. Validation of a deprivation index for public health: a complex exercise illustrated by the Quebec index. *Chronic Dis Inj Can*. 2014; 34: 12–22. PMID: [24618377](#)

PARTIE 4 : DISCUSSION, PERSPECTIVES ET CONCLUSION

4.1 DISCUSSION

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques sur l'évolution et la prise en charge thérapeutique de la SEP. Le chapitre discussion propose une réflexion sur la méthodologie en insistant particulièrement sur l'indicateur socio-économique proxy utilisé et une discussion sur les résultats présentés dans cette thèse.

4.1.1 Réflexions sur les aspects méthodologiques

❖ **Acquisition des données de l'OFSEP et du réseau Bas-Normand pour la prise en charge de la SEP**

Dans le cadre de cette thèse, nous avons eu recours à deux sources de données étroitement liées (cf. **PARTIE 2 : CHAPITRE 2.2.1**). En effet, les données préalablement acquises dans la base de l'observatoire régional du réseau RBN-SEP ont été vérifiées et compilées dans la base EDMUS du centre expert référent de CAEN incluant l'ensemble des données CHU-CAEN et celles du réseau régional de soins. A quelques exceptions près les mêmes critères pour remplir les informations et formats des données ont été appliqués tant pour la base EDMUS du réseau RBN-SEP que pour celles de Rouen (CHU de Rouen) et Lille (CHU et réseau de soins régional).

Plus de 3600 patients SEP suivis dans 3 centres de l'OFSEP répartis dans 3 différentes régions du Nord et Ouest de la France ont été inclus dans deux des études. Les mêmes normes concernant l'acquisition et la gestion des données ont été respectées dans le but d'assurer la qualité et la pertinence de l'observatoire (Vukusic et al., 2018). Les hôpitaux universitaires de Caen, Rouen et Lille sont 3 centres de référence pour la SEP qui rayonnent à un niveau régional. La région Nord-Ouest de la France est considérée comme une région de moyenne à forte incidence de SEP.

Les données étant collectées à partir d'un observatoire et non d'un registre la question de la représentativité de la population est bien entendu posée. Dans l'observatoire régional de la Normandie Occidentale comme dans celui des 3 centres référents, l'inclusion des patients est complètement dépendante du neurologue référent.

Étant donné le caractère particulièrement invalidant et évolutif de la maladie, l'immense

majorité des patients atteints de SEP sont enregistrés dans ces observatoires en raison d'une consultation à un moment ou un autre de la maladie d'un neurologue. Cependant, cela représente potentiellement un biais de recrutement.

Cette étude est basée sur des données de haute résolution car un grand nombre d'informations sont collectées et enregistrées avec autant d'exhaustivité que possible. En effet, pour chaque patient, les données sont renseignées à la suite de la consultation ou après un retour au dossier médical par des attachés de recherche clinique (ARC) référents OFSEP. Les ARC référents au sein des CHU et des réseaux mettent à jour régulièrement les informations et les valident selon des modalités définies par l'OFSEP. L'OFSEP met en place des procédures de collecte et gestion des données afin d'assurer la qualité et l'harmonisation de ces données.

❖ **Justification et critique du choix d'un indicateur proxy du statut socio-économique : l'EDI**

La principale difficulté rencontrée dans les études visant à établir des relations entre déterminants socio-économiques et la SEP réside dans le choix du ou des paramètres à prendre en compte pour évaluer l'environnement social au sens large dans les analyses. Les déterminants socio-économiques peuvent être approchés de différentes façons dans les études. Le statut socio-économique d'un individu est interrogé à minima par 3 données appartenant à la triade dite essentielle «**la situation professionnelle, le revenu, l'éducation**» présentant des forces et limites (cf. **OLES ANNEXES**)

La situation professionnelle peut avoir plusieurs conséquences sur la santé : directement par les expositions professionnelles qu'elles soient d'ordres physiques, chimiques et/ou psychosociales) et indirectement par les ressources financières et matérielles qu'elle procure, mais également en termes de sociabilité ou de statut social et identitaire. Elle comprend à un instant donné, 2 dimensions distinctes à interroger de manière successive (i.e. l'emploi et la profession). La première question interroge sur le statut d'emplois. La plupart des études utilisent la situation professionnelle renseignée au moment de la collecte des données et non celle exercée le plus longtemps en termes de durée. Pour les personnes sans emploi, on renseigne la dernière profession exercée. La situation du conjoint ou de la personne de référence du ménage peut être une donnée selon les études complémentaires, supplémentaires ou de substitution de la situation professionnelle de la personne interrogée.

Le revenu, à fortiori les ressources financières constituent une dimension très importante de la situation socio-économique d'un individu. En effet, elles conditionnent son accès aux biens et aux services dont de nombreux ont une implication sur la santé

(alimentation, logement, loisirs, vacances, sorties, consommation de substances, accès à l'information et aux médias, assurance complémentaire santé, biens et services de santé, etc.). La maladie peut quant à elle entraîner une perte de revenus bruts, ou de revenus disponibles après paiement des dépenses de santé restant à charge. Le niveau de revenu est également un indicateur de statut social. Les relations entre revenu et indicateurs de santé sont très souvent retrouvées de façon marquée dans la population générale, bien qu'il soit généralement recueilli avec un certain degré d'imprécision et/ou analysé par grandes tranches.

L'éducation évaluée par le plus haut niveau scolaire atteint est beaucoup plus souvent représentative du SSE. Le niveau d'instruction utilisé comme proxy du SSE, est à la fois perçu comme une source de capital humain et comme un reflet des ressources cognitives d'un individu. En effet, l'éducation est un déterminant majeur de la situation à la fois professionnelle et économique de l'individu. Il s'agit d'une donnée individuelle qui présente une certaine stabilité dans le temps (Duncan et al., 2002; Krieger, 1992). En tant que source de capital humain, il détermine les revenus d'activités de l'individu et traduit l'effet direct des revenus sur la santé. Cependant, les effets du niveau d'instruction sur la situation socio-économique et la santé dépendent de la classe d'âge, du sexe, et de la position sociale. Le niveau d'instruction est également largement conditionné par la situation sociale des parents (a fortiori de la famille d'origine) et plus spécialement la situation sociale maternelle. D'un point de vue général il détermine la trajectoire professionnelle et financière ultérieure. Au niveau populationnel il représente un très bon prédicteur de morbidité et mortalité. Le niveau des connaissances et de compétences acquises pendant les années de formation scolaire est en lien avec le niveau de littératie en santé d'un individu. Autrement dit, il est reconnu que plus le niveau d'éducation est élevé et un plus un individu sera réceptif aux messages et recommandations de santé, plus il intégrera rapidement et facilement les informations médicales qui lui sont données et plus son accès aux services de santé sera facilité. L'éducation apporte les ressources nécessaires pour apporter consciemment l'aptitude de pouvoir ne serait-ce que partiellement contrôler et maîtriser sa vie dans un environnement soumis à des contraintes. Cela constitue la base des comportements de santé ultérieurs, notamment en termes d'accès financier aux soins.

Dans le cadre de l'OFSEP depuis 2015, le niveau d'éducation est la seule donnée socio-économique qui figure dans la fiche minimale. Nous n'avons pas été en mesure d'utiliser ces informations, car le début du renseignement de cette variable dans la fiche minimale est quasiment concomitant au début de nos études et nécessitera un certain temps avant d'être rempli avec un pourcentage suffisant de données non manquantes.

La situation socio-économique d'un individu est une notion multifactorielle et la restreindre à une unique variable constitue une limite conséquente. Les indices composites, individuels ou écologiques, peuvent être utilisés, à condition qu'ils correspondent aux critères de validité, de fiabilité et que leurs constructions permettent une comparaison des résultats entre les études. En outre, le niveau socio-économique doit être perçu comme une notion dynamique, même s'il ne peut souvent être caractérisé dans les études qu'à des moments donnés.

Historiquement, afin de pallier le manque de données socio-économiques individuelles permettant d'apprécier le niveau socio-économique individuel ou de construire un indicateur composite individuel, des indices écologiques de défavorisation sociale ont été proposés. Des indices écologiques utilisant les caractéristiques socio-économiques des zones de résidences existent depuis les années 1970 et se sont développés progressivement au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Canada et en France. Comme indicateurs de pays étrangers les plus souvent utilisés, nous pouvons citer les indices de Jarman, Townsend, Carstairs, *Index of Multiple Deprivation* (IMD) et Indice de Pampalon (Krieger, 1992; Mustard et al., 1999; Pampalon et al., 2014; Pornet et al., 2012) (cf. **OLES ANNEXES**). En France, à l'heure actuelle et à notre connaissance les trois principaux indices écologiques construits et utilisés en France sont l'le *French Deprivation Index* (FDEP), l'*European Deprivation Index* (EDI), et l'index métropole (cf. **OLES ANNEXES**).

Ces indices utilisés dans de nombreuses études d'épidémiologiques pour un très grand nombre de pathologies (cancer, maladie cardiovasculaire, néphrologie, etc.) (Rapport santé publique France, « outils élaborés dans le cadre du programme « inégalité sociale de santé » ; Avril 2018), restent pour l'instant peu utilisés dans les études épidémiologiques la SEP. Cependant, une étude récente sur les inégalités sociales d'accès aux traitements de fond de la SEP menée au Royaume-Uni a utilisé comparativement deux indices écologiques, l'*Index of Multiple Deprivation* (IMD) et l'indice de Carstairs (Owens et al., 2013). Au Canada et aux États-Unis, le *neighborhood-level income* qui correspond au revenu médian calculé à l'échelle de zones géographiques délimitées a permis d'approcher le statut socio-économique des patients atteints de SEP dans plusieurs études (Briggs et al., 2019; Harding et al., 2019; Marrie et al., 2008). La zone géographique est alors un quartier à l'échelle des grandes métropoles nord-américaines, ce qui accroît l'hétérogénéité du niveau socio-économique des individus. Par cet indice le niveau socio-économique n'est approché que par une seule composante, c'est ainsi un indicateur écologique non agrégé.

En France et dans un grand nombre de pays, les fichiers administratifs du domaine sanitaire en population générale sont le plus souvent marqués par l'absence d'information sur les caractéristiques socio-économiques des individus telles que le niveau d'étude, la catégorie socioprofessionnelle ou le revenu. Ceci rend difficile les études nationales sur les relations entre statut socio-économique et état de santé (mortalité, morbidité sanitaire et sociale et recours aux services de santé).

En l'absence de données individuelles et dans la mesure où les fichiers disposent du lieu de résidence des personnes, le calcul d'indices écologiques de défavorisation sociale est possible. Ces indices de défavorisation sociale peuvent fournir une mesure de la situation socio-économique des personnes (Lamy et al., 2019). Ils nécessitent l'adresse complète (numéro de voie, voie, ville, code postal, code INSEE) des personnes et cette information est généralement disponible dans les systèmes d'information permanents. Même si elle est sujette à erreur, une attention particulière est donnée au recueil des adresses pour permettre le suivi des personnes ou leur facturation. La mise en œuvre de cette mesure a donc le très grand avantage de pouvoir être opérationnelle rapidement en France, pour la quasi-totalité des personnes.

Le développement des indicateurs territoriaux à un niveau géographique fin (IRIS) a introduit une certaine difficulté dans les analyses due à une confusion entre la situation socio-économique de la personne ou du quartier. Les théories plus récentes sur les effets de contexte (i.e. effet positif ou négatif directement lié à sa zone d'habitation) ont montré l'intérêt de ces indices dans l'appréciation des effets contextuels. Comparativement aux indices purement individuels, les indices écologiques de défavorisation captureront une dimension contextuelle. L'effet contextuel de l'environnement proche «*neighborhood*» a été appuyé dans de nombreuses études (Diez Roux, 2016). Sans être en mesure de dissocier les effets de contexte des effets de composition (tendance qu'on les personnes qui se ressemblent à se regrouper en un même lieu), les indices écologiques peuvent permettre d'apprécier une part de ces effets de contexte.

Ainsi, cette approche fondée sur une base géographique permet la prise en compte, par exemple, de la densité de population, de la densité des services, des oppositions urbain/rural, du voisinage, du milieu physique, ou des oppositions centre-périphérie et présente l'avantage de mettre l'accent sur des inégalités pour lesquelles il est envisageable de proposer des interventions d'acteurs de santé publique pour les réduire à différents échelons géographiques.

Selon son sens fondamental, étudier les « quartiers » et la santé a permis de redécouvrir et de souligner le rôle de l'environnement sur la santé. L'environnement n'englobe pas seulement l'exposition à l'environnement dans son sens premier (par ex : expositions à la pollution atmosphérique) mais également à d'autres éléments de l'environnement physique (la marchabilité ou l'accès à des espaces verts) et de l'environnement social (liens et réseaux sociaux, niveau de criminalité). La prise en compte de ce contexte, permet d'articuler des processus par lesquels l'environnement peut affecter les facteurs de risque de maladie, pensés traditionnellement comme étant purement individuels. (Diez Roux, 2016).

A niveau social individuel identique, les personnes vivant dans une zone favorisée auront des indicateurs de santé meilleurs que ceux vivant dans une zone défavorisée et inversement. Ainsi, des travaux récents ont montré l'influence majeure que peut avoir les déterminants contextuels de l'état de santé des patients. Sans être en mesure de dissocier les effets de contexte des effets de composition (tendance des personnes qui se ressemblent à se regrouper en un même lieu), les indices écologiques peuvent permettre d'apprécier une part de ces effets de contexte. Néanmoins, afin de distinguer les effets de contexte des effets de composition, il est indispensable d'avoir à la fois des variables sociales individuelles et écologiques, ce qui est impossible à l'heure actuelle.

Dans l'ensemble de nos études, l'utilisation de l'EDI, un indicateur du niveau socio-économique composite et agrégé à l'échelle de l'IRIS peut induire ce biais écologique (Greenland and Morgenstern, 1989). Dans le cadre d'une utilisation pour apprécier le niveau socio-économique d'un individu, le fait qu'ils soient calculés au niveau géographique pour caractériser ensuite la situation d'un individu conduit à un biais écologique inévitable. Les indices calculés au niveau de l'IRIS (unité géographique très fine) ne dérogent pas à cette limite (Bryere et al., 2017)

Cependant, plus la zone géographique considérée est petite et homogène et moins le biais est important.

Ces indicateurs étant calculés à partir des caractéristiques d'une zone géographique à un moment t donné, ils n'intègrent pas la notion de la mobilité différentielle des groupes sociaux qui contribuent à façonner les territoires. Les caractéristiques du lieu de résidence varient au cours du temps et cet aspect ne doit pas être oublié lors de l'utilisation de ces indices (Vallée, 2017).

Le lieu de résidence n'est pas forcément une donnée pertinente pour définir la position socio-économique des personnes. Or c'est la zone géographique qui est utilisée pour calculer les indices de défavorisation sociale. Ils sont calculés dans une zone géographique donnée, souvent définie sur des bases administratives mais qui ne correspond pas forcément à un territoire faisant sens pour les personnes.

La position socio-économique des individus est estimée approximativement par la caractérisation socio-économique de leur zone géographique de résidence dès lors qu'il s'agit de territoires limités tels que les IRIS. Cette approximation sera de qualité décroissante avec l'augmentation de l'hétérogénéité des populations qui les composent. Les indices de défavorisation sociale présentés ici s'inscrivent dans ce deuxième objectif. Ils caractérisent la position socio-économique de la personne et s'utilisent dans des analyses classiques. Ref^o

La mobilité quotidienne, notamment mais pas seulement en milieu urbain, complique encore cet aspect. On peut raisonnablement considérer que le lieu de résidence caractérise plus ou moins bien la situation sociale des personnes selon leur mobilité ou en tous cas que la signification de cette zone géographique varie selon la mobilité de la personne, avec les conséquences possibles sur le lien avec la santé.

Des limites importantes, propres à l'ensemble de nos études sont dues au fait que dans l'OFSEP, l'historique résidentiel n'est pas renseigné. Nous avons utilisé l'adresse de résidence à un instant t qui n'est pas nécessairement relié aux événements d'intérêt de nos études (atteintes des seuils de handicap, mise en place d'un 1^{er} DMT, d'un DMT de 2nde ligne). Comme la date de renseignement de l'adresse dans la base n'est pas renseignée, il est impossible de corrélérer l'adresse résidentielle, des patients avec l'historique de suivi neurologique des patients renseigné et daté dans l'OFSEP. À la suite des directives de bonnes pratiques de gestion des bases administratives, les adresses résidentielles des patients suivis sont mises à jour régulièrement au sein des hôpitaux et des réseaux de prise en charge. Nous pouvons considérer que pour chaque patient nous avons utilisé la dernière adresse résidentielle connue donc la plus récente dans l'historique résidentiel. Cependant, nous ne sommes pas en mesure d'affirmer ceci avec certitude du fait de la possibilité de patients perdus de vue ou d'un décalage entre le moment du changement du lieu de résidence et l'acquisition de l'information, voir le renseignement dans la base administrative et dans EDMUS.

Du fait de l'absence de l'historique résidentielle, l'EDI calculé à partir d'une unique adresse résidentielle à un instant t , nous donne un proxy niveau socio-économique à une

unique période du parcours de vie des patients et ne prend donc pas en considération la potentielle évolution du niveau socio-économique au cours de la prise en charge du patient.

La portée de cette limite peut néanmoins être relativisée par le fait que, étudiant le parcours de soins, il existe une forte tendance à la persistance du niveau de défavorisation socio-économique au cours du temps. L'étude de Knighton (Knighton, 2018), réalisée aux États-Unis met en évidence que les personnes socio-économiquement défavorisées vivent dans les zones résidentielles socio-économiquement défavorisées par contraintes. Même si la mobilité résidentielle est plus importante pour les quintiles les plus défavorisés elle s'opère dans des zones géographiques de niveaux de défavorisation similaires. Dans cette étude 27,5% de la population de patients suivis pour des pathologies nécessitant une prise en charge à moyen ou court terme (n=490, 228) avaient déménagé sur 2 ans et 78% de cette population avaient déménagé dans une zone résidentielle ayant le même quintile d'ADI (*Area Deprivation Index*) (Singh, 2003), indicateur écologique choisi et incluant conditions de vie, revenu, statut professionnel et éducation. La probabilité de changer de quintile d'ADI en changeant de lieu résidentiel variait entre 7 à 13% et la probabilité que l'adresse de résidence modifie l'appartenance au même quintile de l'ADI ou aux quintiles proximaux n'était comprise qu'entre 2 à 5 %. Une autre étude conduite aux États-Unis mais en étudiant la mobilité résidentielle sur une période beaucoup plus longue (10 ans) d'adultes âgés de 25 et 44 ans montrait que 55% des individus conservaient le même quintile de niveau de revenus (revenus médians de la zone résidentielle) et que 25 % de la population ne fluctuait que d'un seul quintile de revenus.

Une étude réalisée sur la population de Stockholm dans un pays où les différences socio-économiques sont beaucoup moins marquées montre également une persistance des populations les plus pauvres à vivre dans des zones résidentielles à forte concentration de défavorisation socio-économique (van Ham et al., n.d.; van Ham and Manley, 2012). En France il ne semble pas avoir eu d'études sur l'évaluation de l'effet de la mobilité résidentielle sur la fluctuation du niveau de *neighbourhood deprivation*.

Dans le cadre de notre travail, l'influence des déterminants socio-économiques a été étudiée sur la longue période de suivi de la SEP. La possibilité d'une fluctuation du niveau socio-économique inhérente à l'évolution de cette pathologie chronique qui peut s'avérer extrêmement invalidante à plus ou moins long terme n'est pas à éluder. Il est reconnu que les patients atteints de SEP ont une probabilité plus importante, comparativement à la population générale d'avoir des modifications de situation professionnelle (diminution du taux horaire,

adaptation de poste), de perte d'emploi, et de modification du statut marital (divorce, séparation), (Landfeldt et al., 2018; McFadden et al., 2012; Wicks et al., 2016) pouvant entraîner une transition socio-économique et/ou transition géographique allant généralement dans le sens d'un abaissement du niveau socio-économique (Pike et al., 2012; Salter et al., 2010). Mais nous n'avons pas d'éléments suffisants pour déterminer si l'effet réellement généré sur la mobilité inter-quintiles de l'indicateur socio-économique utilisé, l'EDI. De plus il y a de fortes chances que le risque de mobilité socio-économique des patients atteints de SEP ne soit pas identique au début de la maladie qu'à un état plus avancé et qu'elle soit associée à la sévérité de la SEP. En suivant l'hypothèse que le risque de mobilité socio-économique diminue probablement avec l'augmentation du handicap et afin de minimiser l'effet des transitions socio-économiques sur nos résultats, pour l'ensemble des études, nous avons veillé à réaliser des analyses en sous-groupes n'incluant que des patients en forme de SEP-RR, forme de SEP ou le handicap fonctionnel et potentiellement cognitif est considéré comme moins important comparativement aux formes progressives (SEP-PP et SP) et donc nous pouvons supposer le risque de mobilité plus faible sur la population de SEP non progressive que sur la population ayant des formes progressives.

4.1.2 Synthèse des résultats des différentes études présentées.

❖ **Association entre déterminants socio-économiques et risque de développer une SEP**

A la lecture de la littérature (**cf. PARTIE 3 : CHAPITRE 3.1**), on peut s'interroger sur l'évolution du sens de l'association entre SEP et niveau socio-économique : inversion au cours du temps ou évolution méthodologique ?

Les premières études historiques ont été réalisées dans les années 1960, à une période où la SEP était sous-diagnostiquée, les connaissances et les techniques de diagnostic étant encore limitées et, où sur le plan social le statut socio-économique influençait nettement l'accès aux soins. L'association entre risque élevé de SEP et niveau socio-économique élevé (**cf. Tableau 15 page 110**) pourrait en partie être expliquée par la théorie hygiéniste définie (**PARTIE 1 : CHAPITRE 1.6.2 : La théorie hygiéniste. page 74**)

D'un point de vue méthodologique, on remarque une progression au cours du temps, des études observationnelles comparatives sur des petits groupes de patients vers des études avec de réelles mesures d'association sur des cohortes beaucoup plus importantes.

Les modifications au cours du temps dans les relations entre le niveau socio-économique et le risque de SEP relèveraient certainement autant d'un changement temporel dans la

construction du niveau socio-économique que des différences de designs des études. Par exemple, le niveau socioéducatif, largement utilisé dans les nombreuses études d'association abordées, a subi une grande évolution au cours du dernier siècle. Les personnes qui atteignaient le niveau universitaire étaient moins nombreuses en 1950 qu'aujourd'hui. De même une éducation universitaire n'avait pas la même répercussion il y a 60 ans sur le revenu acquis au cours de la vie et le rang social objectivement et subjectivement perçu.

Les principales études ont été menées dans des pays différents, présentant eux-mêmes des différences de niveau dans les inégalités sociales. Les études qui ne trouvaient aucune association entre niveau social et niveau socio-économique provenaient des pays les plus égalitaires (Norvège, Suède, Danemark). Cependant, les récentes études norvégiennes montrent que les inégalités socio-économiques influencent le risque de développer une SEP, dans le sens d'une augmentation inverse de ce risque. L'explication proposée était que les personnes avec un niveau socio-économique élevé avaient une meilleure éviction des facteurs de risques comme par exemple l'exposition au tabac.

Parallèlement, la relation entre un niveau socio-économique élevé et un risque élevé de SEP longtemps retrouvée dans des pays très inégalitaires comme les États-Unis ou l'Italie semble évoluer en sens contraire depuis plusieurs années. Ce constat plaide en faveur d'un meilleur accès, pour les populations les plus favorisées socio-économiquement, aux diagnostics notamment aux consultations spécialisées et aux techniques d'imagerie IRM

Au cours des années, il y a eu des modifications dans l'exposition aux risques et dans les comportements de santé des individus en fonction de la classe sociale. Le tabagisme et l'obésité par exemple sont devenus des habitudes néfastes sur la santé, plus présentes dans les catégories sociales les plus défavorisées que dans les catégories sociales les plus aisées. La relation entre niveau socio-économique et le risque de SEP semble être soumise aux modifications des comportements au cours du temps. Le SIDA est une autre pathologie dans laquelle le lien est apparu avec le temps. Au début des années 1990, à l'apparition de la pathologie, tous les statuts socio-économiques étaient affectés sans différences. Puis avec l'avancée des connaissances scientifiques sur la maladie et son mode de contamination, les campagnes de prévention, la pathologie est apparue comme touchant principalement les milieux où la défavorisation sociale était la plus importante (Probst et al., 2017; Wheeler et al., 2017)

L'autre élément à prendre en considération concerne le choix de l'indicateur de niveau socio-économique utilisé dans les études. Dans les études qui montrent une association niveau socio-économique élevé/risque de SEP élevé, le niveau d'éducation a souvent été pris en

considération. Cet indicateur n'est pas seulement un indicateur de niveau socio-économique mais il est également représentatif de différences dans les interactions sociales, les relations à la culture, les comportements, etc., ce qui signifie que les inégalités socio-économiques face au risque de SEP vont au-delà du SSE.

Les relations entre les déterminants socio-économiques et la SEP font partie d'une thématique de recherche encore peu explorée par rapport aux connaissances accumulées sur les inégalités sociales de santé dans d'autres pathologies comme notamment le cancer ou les maladies cardiovasculaires.

L'influence des déterminants socio-économiques sur le risque de SEP n'est pas retrouvée avec constance dans les études. Les études les plus récentes méthodologiquement les plus abouties font pencher la balance en faveur d'un impact négatif d'un faible niveau socio-économique sur le risque de SEP.

❖ **Association entre déterminants socio-économique et risque de handicap.**

La défavorisation socio-économique contribue nettement au risque de handicap chez les personnes atteintes de SEP (**cf. PARTIE 3 : CHAPITRE 3.3**). Celle-ci est indépendamment associée au risque de handicap approché par la probabilité d'atteindre deux seuils de handicap important l'EDSS 4 ou l'EDSS 6. Le plus haut niveau de défavorisation sociale était significativement associé à un plus haut niveau de handicap en prenant en considération dans l'ajustement les principaux facteurs de handicap.

À notre connaissance, parmi les facteurs de pronostic de sévérité de la SEP, le niveau socio-économique semble être un facteur qui a peu été étudié. Cependant, nos résultats corroborent et complètent ceux de l'étude de D'Hooghe et al. (D'hooghe et al., 2016) qui montraient une association entre le niveau socio-économique estimé par le niveau d'éducation scolaire auto-enseigné et le niveau de handicap dans une cohorte de patients Belges. Un niveau scolaire faisant état de plus de 12 années passées dans le système éducatif était un facteur protecteur sur l'atteinte d'un EDSS 6 pour les patients avec une forme RR de SEP. Cependant, cette étude présentait un biais de sélection dû à un taux de non-réponse de 57% avec un taux de réponse plus important chez les patients qui avaient un niveau d'éducation scolaire plus élevé. Ceci est une caractéristique connue des enquêtes par auto-questionnaires.

Une étude plus représentative avec des données de patients suivis en Colombie Britannique (Canada) et au Royaume-Uni démontre qu'un faible niveau socio-économique est associé avec un risque élevé de progression du handicap. Cette précédente étude est la première à utiliser des données écologiques pour rechercher la relation entre niveau socio-

économique et risque de handicap (Harding et al., 2019). En France, les inégalités socio-économiques sont considérées comme importantes comparées aux autres pays d'Europe de l'ouest (Mackenbach et al., 2008). L'influence du système de prise en charge requiert un plus grand intérêt. Même si d'autres études à l'échelle internationale sont nécessaires pour établir des comparaisons fiables, ces résultats suggèrent que les inégalités socio-économiques sont plus prononcées en France.

Notre étude présente plusieurs forces. Premièrement pour montrer l'impact de la défavorisation socio-économique sur plusieurs étapes de l'acquisition du handicap au cours de la maladie, nous avons évalué deux seuils de handicap dans une grande cohorte de patients.

Deuxièmement, nous avons utilisé l'EDI, un indicateur écologique et composite proxy du SSE, ce qui évite le biais de sélection et incorpore l'effet de l'environnement socio-économique, ce qui n'est pas permis par l'utilisation d'un indicateur individuel (Ribet et al., 2007). L'EDI est un choix d'indicateur pertinent déjà utilisé dans ce type d'étude pour différentes pathologies chroniques et dans plusieurs pays Européens (Guillaume et al., 2016).

Cette relation entre le niveau socio-économique et le risque de handicap ne peut certainement pas être expliquée simplement et résulte certainement d'interactions complexes entre des mécanismes biologiques, des habitudes de vie et les systèmes de prise en charge médicale. Un facteur socio-économique défavorable à un jeune âge pourrait faciliter l'activation de voies biologiques qui conduisent un profil pro-inflammatoire qui persiste à l'âge adulte (Keita et al., 2014; Miller et al., 2009; Pietras and Goodman, 2013). C'est certainement le cas dans la SEP sachant qu'un faible niveau socio-économique a été démontré comme étant un facteur de risque de développer cette maladie dans des études de population et de cohortes de patients. (Bjørnevik et al., 2016b; Nielsen et al., 2013; Riise et al., 2011).

Parmi les facteurs qui dépendent directement ou indirectement du SSE, certains semblent dotés de plus de pertinence. Dans de nombreuses maladies chroniques, il a été montré que le délai de diagnostic est plus long pour les personnes les moins favorisées, et les délais de consultation et/ou de diagnostic allongés semblent être associés aux faibles revenus dans plusieurs situations. L'intervalle de temps, entre la consultation chez le médecin traitant et la consultation neurologique chez les patients SEP, peut être anormalement long pour de multiples raisons qui ne sont pas encore clairement établies (Adamec et al., 2013; Kelly et al., 2011).

Le délai de diagnostic est également reconnu pour augmenter en présence d'obésité, de tabagisme, de comorbidité physiques ou mentales (Marrie et al., 2009) et le niveau socio-économique est associé à une plus forte occurrence de comorbidités. Le délai entre le(s) premier(s) symptôme(s) et le diagnostic peut être différé du fait d'une mauvaise attribution des symptômes de la SEP à la pathologie préexistante par le patient et/ou le médecin.

Dans la population générale, un faible niveau socio-économique est lié à un risque plus important de handicap (Minkler et al., 2006) et de comorbidités multiples. Dans une étude basée sur une large cohorte de patients SEP enregistrés dans NARCOMS, un faible niveau socio-économique est associé avec une probabilité augmentée de n'importe quelle comorbidité physique (Marrie et al., 2008). Pour cause de données non renseignées dans notre base, nous n'avons pas été en mesure d'inclure les comorbidités dans nos analyses.

La communication entre les médecins et les patients est un autre aspect majeur de qualité des soins, particulièrement dans les maladies chroniques qui requièrent un suivi médical au long cours. Un faible niveau socio-économique est généralement associé avec un faible niveau d'éducation qui peut s'accompagner de difficultés plus marquées pour les patients à comprendre la littéracie médicale, autrement dit à comprendre une grande partie des informations qui attrait à la littéracie de la santé et du médical. Cela conditionne leur participation dans la décision de mise en place des traitements (Willems et al., 2005). De plus en comparaison avec les patients ayant un niveau socio-économique plus élevé, les patients avec un faible niveau socio-économique semblent être moins réguliers dans leur suivi neurologique, de s'impliquer faiblement dans leur suivi médical (Mindén et al., 2008, 2007), et d'entretenir avec leur médecin un dialogue moins constructif.

Des disparités socio-économiques dans l'accès aux traitements de fond ont été démontrées dans deux études. L'une montrant que de résider dans une aire géographique socio-économiquement défavorisée, réduisait significativement le risque d'obtenir une prescription de DMT (Owens et al., 2013). Notre équipe est à l'origine de la seconde qui démontre que le niveau socio-économique des patients SEP de forme SEP-RR semble influencer l'accès aux traitements de fond de seconde ligne (Calocer et al., 2018). Comme les résultats de la présente étude ne diffèrent pas après ajustement sur le nombre de traitements initiés dans l'analyse multivariée, l'accès aux traitements de fond ne peut pas expliquer entièrement l'association entre un faible niveau socio-économique et un haut risque de handicap.

Cependant, d'autres analyses prenant en considération le type de DMT et la durée d'exposition seraient à prendre en considération pour écarter l'hypothèse d'un effet du DMT dans cette association.

Dans notre étude sur l'association entre niveau socio-économique et risque de handicap, nous avons observé également qu'un âge avancé au début de la maladie, le passage à une forme progressive et un nombre élevé de poussées dans les 2 premières années de la maladie augmentaient significativement le risque de handicap, comme cela a été déjà mis en évidence dans plusieurs travaux (Manouchehrinia et al., 2017; Antonio Scalfari et al., 2013b; Scalfari et al., 2011).

Nous avons observé que le risque d'atteindre les seuils de handicap était plus important chez les hommes que chez les femmes. Alors que le rôle du genre reste discuté, quelques pistes de recherche avancent que les hommes atteints de SEP-RR ont une progression plus importante de la maladie, en incluant l'accumulation du handicap (Dunn et al., 2015; Leray et al., 2010).

La SEP est une pathologie qui peut cliniquement se définir en deux stades d'évolution clefs, le premier stade caractérisé par une inflammation focale et le second stade par la neurodégénération et l'inflammation diffuse qui conduisent à la phase progressive (Leray et al., 2010). L'influence des traitements de fond sur la diminution du risque de handicap est significative pour l'atteinte de l'EDSS 4, mais pas pour l'EDSS 6. Ce résultat est concordant avec les études précédentes qui constatent que l'utilisation d'un DMT réduit le risque d'atteindre un EDSS 3, mais de façon beaucoup moins significative celui d'atteindre un EDSS 6 lorsque l'EDSS 3 est déjà atteint (Cocco et al., 2015). L'effet bénéfique du traitement sur le risque de handicap présent uniquement au-delà d'un DMT initié est probablement inhérent à deux raisons.

La première, du fait que nous n'avons pas pris en considération le temps d'exposition au DMT, et par conséquent un patient avec une courte période de traitement suivie par une absence de traitement à long terme a été considéré comme patient ayant reçu un DMT.

La seconde raison que nous pouvons évoquer vient du fait que l'exposition à un seul et même DMT sur de très longues périodes de suivis neurologiques peut témoigner d'un DMT suboptimal laissé pour non-adhésion à un autre DMT qui pourrait s'avérer plus efficace. Cependant un nombre élevé de traitements de fond initiés indique généralement que la maladie n'est pas contrôlée et reste active. Néanmoins cela laisse à supposer que l'administration régulière d'un ou plusieurs DMT a quand même permis de mieux contrôler la maladie

Notre étude présente certaines limites. Comme le passage en forme progressive est très incertain et que les différents critères qui le définissent ont été modifiés au cours du temps (Lorscheider et al., 2016), nous avons utilisé la phase clinique à la date de point et non la phase clinique à la date des événements (atteintes de l'EDSS 4 et de l'EDSS 6). Cependant nous nous sommes assurés que l'association trouvée entre le niveau socio-économique et le risque de handicap restait inchangée lorsque les analyses multivariées étaient conduites en sélectionnant uniquement les patients de notre cohorte avec une forme RR. Pour pallier le manque de données concernant les EDSS et leurs dates d'évaluation, nous avons posé l'approximation d'un temps médian, ce qui revient à considérer l'évolution du handicap dans la SEP comme étant constante. Cette approximation est critiquable étant donné l'histoire naturelle de la maladie qui est reconnue pour être non linéaire. Nous avons néanmoins vérifié que la proportion de patients pour lesquels l'information était manquante n'était pas statistiquement différente entre les quintiles de l'EDI, donc les conséquences de cette imputation sur le résultat principal peuvent être supposées négligeables.

Afin d'appuyer la crédibilité de nos résultats, nous avons réalisé deux études de sensibilités, dans lesquelles nous avons exclu les patients pour lesquels les dates des atteintes de l'EDSS 4 et de l'EDSS 6 n'étaient pas renseignées. Dans les deux cas les résultats restaient très proches de ceux obtenus après l'imputation simple des données manquantes.

❖ **Association entre déterminants socio-économiques et prise en charge thérapeutique**

Les résultats de notre étude sur l'accès aux traitements de 2nde ligne confirment que le niveau socio-économique affecte l'accès aux traitements (**cf. PARTIE 3 : CHAPITRE 3.5.3**). Cependant si nous avons pu montrer une influence des déterminants socio-économiques sur l'accès aux traitements de fond de seconde ligne, il semble d'après nos résultats que les déterminants socio-économiques n'influencent pas l'accès aux 1^{er} traitements de fond (**cf. PARTIE 3 : CHAPITRE 3.5.2**).

Ces résultats divergents de ceux de l'étude conduite par Owens et al. (Owens et al., 2013) dans deux régions du Royaume-Uni, Nottingham et Glasgow qui montraient une différence significative sur l'accès à une 1^{ère} prescription à un DMT au désavantage des populations vivant dans des zones de résidences défavorisées. Dans cette étude, *l'Index of Multiple Deprivation* (IMD) était utilisé comme variable de défavorisation sociale. Les résultats montraient que le fait de vivre dans un quartier socio-économiquement défavorisé diminuait la probabilité d'avoir une prescription pour un DMT.

Ces résultats étaient sensiblement identiques en utilisant un autre indicateur de défavorisation, l'indice de Carstairs et en assurant donc la constance de cette association.

La raison pour laquelle il semble exister une différence entre accès au 1^{er} DMT et DMT de 2nde ligne peut s'expliquer par le fait que 75% des 1^{er} traitements de fond installés étaient des traitements de 1^{ère} ligne/1^{ère} intention, injectable en sous-cutané (Interférons-bêta et Acétate de Glatiramère) et oraux (Diméthyl Fumarate, Tériflunomide) pouvant être prescrits et renouvelés par un neurologue libéral sans nécessité d'hospitalisation pour l'administration et/ou la surveillance. Contrairement aux molécules de 2nde ligne qui nécessitent une prise en charge hospitalière pour la 1^{ère} administration voire l'ensemble des cures. La mise en place plus aisée et rapide des traitements de fond de 1^{ère} ligne pourrait expliquer l'absence d'influence des déterminants socio-économique sur l'accès à un 1^{er} DMT.

Nous avons montré que le niveau socio-économique influençait l'initiation d'un DMT de seconde ligne chez des patients avec une forme SEP-RR avec une unique et pertinente différence entre les patients avec un niveau socio-économique élevé (premier quintile de l'EDI) et les autres. En effet, les patients avec un facteur niveau socio-économique plus élevés ont un accès plus rapide à un DMT seconde ligne que les patients possédant un niveau socio-économique inférieur, après 5 années après l'exposition au DMT de 1^{ère} ligne.

Cette association temps dépendante peut être expliquée par les difficultés rencontrées par les patients moins favorisés d'un point de vue socio-économique, ces difficultés pouvant interférer avec un suivi médical nécessaire et approprié à leur SEP. Des études conduites aux États-Unis ont mis en évidence des différences dans l'accès aux soins et aux personnels médicaux spécialisés dans la SEP en fonction du niveau de couverture par les assurances médicales et du statut niveau socio-économique (éducation, revenu et statut professionnel) (Minden et al., 2007). Les patients ne bénéficiant pas d'assurance maladie et possédant un faible revenu familial sont moins enclins à consulter un neurologue (Minden et al., 2008). En France, certaines consultations neurologiques peuvent entraîner des restes à charge pour le patient non négligeable si le neurologue n'est pas conventionné et/ou que le patient ne bénéficie pas d'une assurance complémentaire. On estime que 5% de la population française n'est pas couverte par une mutuelle (IRDES, 2013). Ce pourcentage est certainement sous-estimé et inclus de façon majoritaire les patients au niveau socio-économique les plus faibles. Selon une étude de l'INSEE, 21 % des patients appartenant aux 20% des patients de la catégorie possédant un niveau socio-économique faible ne possèdent pas de couverture médicale complémentaire contre seulement 4% des patients possédant un niveau socio-

économique élevé (De Saint Pol and Marical, 2007). Cette étude assume que 17% des patients couverts intégralement par l'Assurance Maladie pour les frais concernant une /des maladies chroniques, ne possèdent cependant pas de mutuelle ou couverture médicale supplémentaire (**cf. OLES ANNEXES**). Les frais médicaux à charges peuvent par conséquent être significatifs pour les patients avec un faible SSE, ce qui peut les décourager à conserver un suivi neurologique régulier et de prendre des rendez-vous de consultations réguliers. En France il faut tout de fois considérer que la mise en place des traitements de fond de seconde ligne peut ne se faire que dans sous la responsabilité d'un neurologue et dans un centre hospitalier public ou privé et que les patients diagnostiqués et atteints de SEP peuvent bénéficier d'un remboursement quasi-intégrale via la mise en ALD (Affection à Longue Durée). Pour cette raison les patients ne reçoivent leur traitement que dans un hôpital au moins pour la 1^{ère} administration et son principalement suivis dans des centres experts de la SEP où l'ensemble des frais directement et indirectement liés à la maladie sont entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

Une autre explication, est de considérer que les patients avec un niveau socio-économique élevé ont une attention particulière et se sentent beaucoup plus impliqués tout au long de leur suivi neurologique comparativement aux patients qui ont un niveau socio-économique plus faible. Nous pouvons supposer que ces patients font généralement preuve d'une meilleure assiduité à leur consultation médicale et ont des échanges plus constructifs avec les médecins. Les traitements de fond de secondes lignes sont reconnus comme ayant une meilleure efficacité, mais comme ayant également des risques d'effets secondaires graves. La notion de balance bénéfique/risque de ce traitement est particulièrement sensible à expliquer aux patients de manière générale. Mais est certainement plus compréhensible par les patients socio-économiquement favorisés, qui acceptent vraisemblablement plus rapidement un changement de traitement. En effet, les neurologues sont certainement plus hésitants à proposer un DMT de seconde ligne à des patients socio-économiquement défavorisés qui ont souvent un faible niveau d'éducation qui fait barrière à la compréhension du vocabulaire propre à la santé et au domaine médical et limite leur implication dans les décisions qui incombent aux traitements (Willems et al., 2005). Malheureusement dans notre étude nous n'avons pas eu la possibilité d'avoir accès au critère éducatif pour faute d'un grand nombre de données manquantes sur le niveau d'éducation scolaire pour notre population d'étude.

Une hypothèse supplémentaire repose sur le fait que l'échappement thérapeutique au traitement de 1^{ère} ligne est difficile à identifier chez ces patients et/ou de décider de prescrire un DMT de seconde ligne. Nous avons réalisé une analyse complémentaire en utilisant le modèle de régression de Cox multivariée et ajusté en ne sélectionnant les patients qui avait

au moins une poussée de renseignée sur la période d'exposition au DMT de 1ère ligne, cela étant considéré comme une potentielle indication de passage à un DMT de seconde ligne. L'influence du niveau socio-économique sur l'accès au DMT de 2nde ligne étant retrouvée de manière similaire dans cette population, ceci réfute l'hypothèse d'une plus forte stabilité de la maladie comme explication d'un nonaccès aux traitements de fond de seconde ligne chez certains patients SEP de notre population d'étude.

En marge des inégalités socio-économiques, les disparités géographiques peuvent également faire obstacle à l'accès aux soins spécialisés de la SEP. Dans une enquête conduite dans 50 états des États-Unis, des différences significatives étaient apparentes entre le fait de résider en milieu urbain ou rural en termes de possibilités de consulter des professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de la SEP. Pour exemple tiré de cette étude ; la majorité des patients vivants dans des régions géographiquement isolées ne bénéficient pas d'une prise en charge spécialisée, pour cause principalement de durées de trajets trop conséquentes (Buchanan et al., 2006b, 2006a).

Dans notre étude nous montrons que les patients qui vivent dans le département de la Manche ont des délais plus brefs pour se voir prescrire un DMT de 2nde ligne que ceux résidant dans les patients résidant dans les départements de l'Orne ou du Calvados. Nous nous sommes assuré que ce résultat n'était pas biaisé par l'effet de la période de diagnostic.

Cette différence nous semble incohérente avec l'ensemble des efforts mis en place dans cette région pour éviter les inégalités de prise en charges entre ces trois départements. En effet, pour ces trois départements un réseau commun de prise en charge des personnes atteintes de SEP et l'organisation de réunions de concertation médicales régionales sont organisés régulièrement afin d'aider les neurologues dans la prise de décisions thérapeutiques et d'harmoniser le système de prise en charge. Une explication plausible est que dans le département de la Manche, l'installation des neurologues libéraux est récente, et donc l'ensemble des patients suivis dans la Manche consultaient étaient suivis par les neurologues praticiens hospitaliers au sein des hôpitaux. Ce qui implique que la prise de décision du switch vers un DMT de 2nde ligne n'était pas soumise au temps de discussion entre le neurologue libéral et le neurologue praticien hospitalier.

La période de diagnostic et la durée de la maladie ont une forte influence sur l'accès au traitement de 2nde ligne. Ces résultats sont en parfaite adéquation avec ce que nous attendions et peuvent être simplement expliqué par l'augmentation graduelle de disponibilités des traitements de 2nde ligne au cours du temps entre 2000 et 2011. De plus, l'effet de l'année de début de maladie est naturellement expliqué par l'amélioration des techniques et critères de diagnostics.

Mise à part les nouvelles poussées sous DMT de 1^{ère} ligne qui est la principale variable prédictive d'indication de switch vers un DMT de 2^{nde} ligne, d'autres variables cliniques importantes peuvent indiquer le switch vers un DMT de 2^{nde} ligne qui n'ont pas été prise en compte pour cause de données manquantes ou incohérentes. Parmi ces variables nous pouvons citer l'activité radiologique de la maladie qui est un critère évident de switch vers un DMT de 2^{nde} ligne. En France, les données IRM ne sont pas renseignées ou sont soumises à l'absence d'enregistrement standardisé dans les cohortes en vie réelle (divers protocoles d'imagerie IRM en fonction des différentes machines d'IRM). Ces données ne peuvent donc pas être incluses dans des études en vie réelle. Contrairement aux essais cliniques, même les études longitudinales à haute définition n'offrent pas la possibilité de collecter d'autres données cliniques telles que les comorbidités ou l'observance thérapeutique des patients. La force majeure d'une étude en vie-réelle est de pouvoir analyser les données collectées sur le long terme et d'inclure les patients qui ont eu une prise en charge thérapeutique suboptimale.

Finalement comme les patients avec une forme secondairement progressive ont été retirés des analyses, l'influence temps dépendant du niveau socio-économique ne peut pas être biaisé par l'évolution clinique de la maladie vers une forme progressive.

Il y a un effet dépendant du temps sur l'association entre un niveau socio-économique élevé et l'opportunité d'accéder à un traitement de 2^{nde} ligne après avoir pris en considération le sexe, l'âge, l'année et l'âge au début de la maladie et la période au diagnostic.

Ce résultat semble ne pas être expliqué par le système de prise en charge de la SEP en Normandie Occidentale où une réelle implication du réseau de prise en charge des patients SEP et les réunions régulières du personnel médical pour l'harmonisation de la prise en charge thérapeutique ne semblent pas suffisant pour prévenir les inégalités sociales en termes d'accès aux traitements.

4.2 PERSPECTIVES

D'autres études comprenant des analyses multivariées prenant en compte les cofacteurs de risques déjà connus sont requises afin de mieux identifier et comprendre l'association et les mécanismes liant déterminants socio-économiques et risque de SEP. Les mécanismes qui lient la déprivation socio-économique et le risque de handicap dans la SEP doivent faire l'objet de recherches plus poussées en se focalisant sur l'accès au soin et aux comportements de santé des patients

Une perspective intéressante serait de pouvoir investiguer si les inégalités socio-économiques jouent un rôle sur les autres délais de prise en charge.

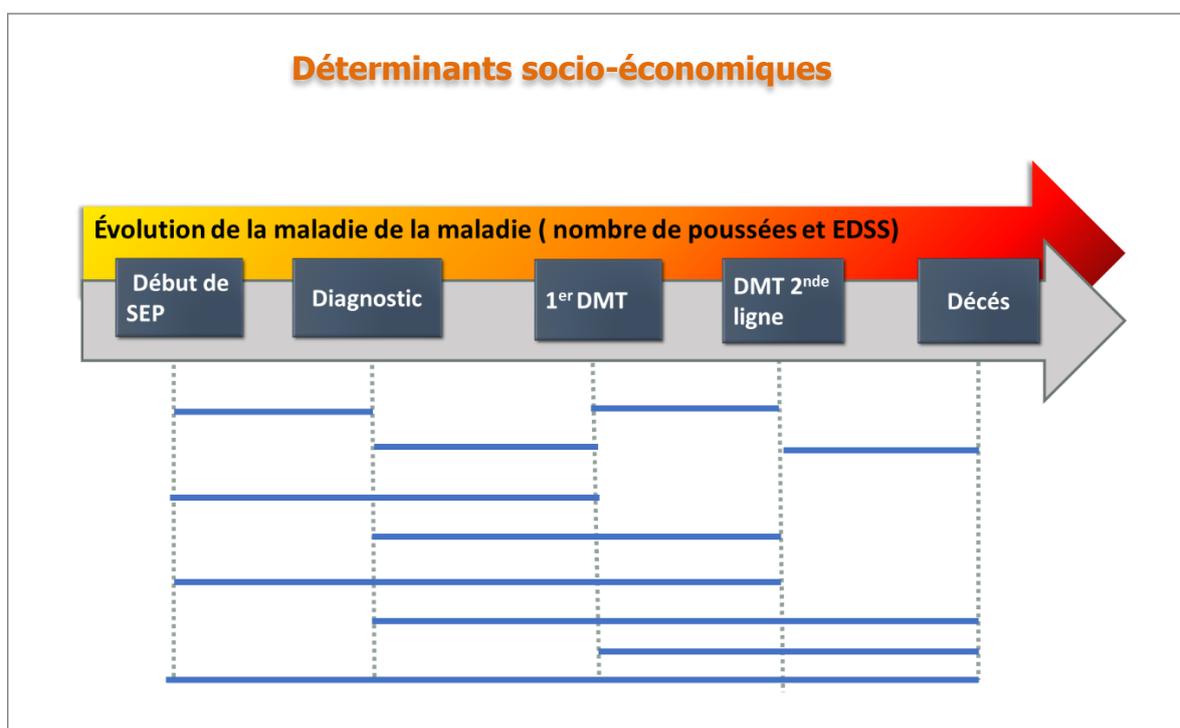


Figure 62 : Différents délais et éléments clés au cours de l'évolution temporelle clinique et thérapeutique de la SEP

Le délai de diagnostic que nous n'avons pas été en mesure d'analyser est le premier marqueur de prise en charge dans toutes pathologies et fait partie intégrante des délais d'accès aux traitements à partir du début de la maladie. Nous avons des raisons de supposer suite à nos résultats et aux quelques rares données de la littérature que les déterminants socio-économiques ont une influence également sur l'accès aux techniques et procédures de diagnostic au détriment des patients les plus vulnérables socio-économiquement. Un moins bon accès ou un accès retardé aux techniques et procédures de diagnostics chez les patients SEP défavorisés pourrait expliquer une partie de l'augmentation du risque de l'évolution du

handicap plus rapide chez ses patients.

L'influence des déterminants socio-économiques semble cependant moins évidente sur la prise en charge thérapeutique que sur l'évolution du handicap d'après nos résultats. En effet nous n'avons pas montré de différence significative sur l'accès au 1^{er} DMT et une influence sur l'accès aux traitements de 2^{nde} ligne qui demande à être confirmé sur une population plus importante en regardant l'évolution de cette influence au cours du temps ainsi des avancées thérapeutiques.

Pour les accès aux traitements de fond nous n'avons raisonné qu'en termes d'accès et de durée d'accès. Afin d'avoir un aperçu plus global de l'influence des déterminants socio-économiques, il aurait également été intéressant de s'intéresser à l'influence des déterminants socio-économiques sur divers paramètres de réponse thérapeutique comme la durée des traitements, le nombre de *switch*, ou encore sur la tolérance de ses traitements nombres et types d'effets indésirables, motifs d'arrêts par exemple. Il serait intéressant de pouvoir rechercher l'influence des facteurs socio-économiques sur l'adhésion et l'observance thérapeutiques (Duchovskiene et al., 2017; Treadaway et al., 2009; Williams et al., 2018) des patients ce qui peut conduire à une prise en charge thérapeutique sous-optimal mais également expliquer une évolution de la maladie différente.

En ce qui concerne l'influence des déterminants socio-économiques sur l'évolution de la maladie, nous nous sommes intéressées uniquement aux risques de handicap mais il aurait été intéressant de regarder si le déterminant socio-économiques influence également le risque de passage en forme progressive. Mais l'évolution des critères de passage au cours du temps en forme progressive et surtout la grande incertitude quant à la date exacte de conversion nous a incité à nous intéresser préférentiellement aux EDSS renseignés qu'au passage en forme progressive. Dans les prochaines années, avec l'intégrations des données des imageries IRM demandées par l'OFSEP de façon systématique, l'influence des déterminants socio-économique pourrai potentiellement être recherchée sur l'activité de la maladie suivie par imagerie IRM.

Nos études ont concerné les scores EDSS seuils EDSS4 et EDSS6 comme indicateurs de risque de handicap fonctionnel essentiellement moteur. D'autres type de handicap, pour une approche globale mériterait également d'être évalué comme le handicap cognitif souvent inhérent à la SEP et impactant considérablement la qualité de vie des patients.

Cela nécessiterait bien sûr de disposer de données sur l'état cognitif sur des grandes cohortes de patients garantissant une puissante statistique suffisante, où l'influence des déterminants socio-économiques pourrait être recherchée.

Dans nos modèles, un ajustement des analyses effectuées sur les comorbidités d'un point de vue quantitatif (nombre de comorbidité ou index de Charlson) et qualitatif (types de comorbidités) ainsi que sur les facteurs de risques ajustables évoqués (tabac, hygiène alimentaire, etc) pourrait donner des pistes explicatives des différentes inégalités socio-économiques de santé retrouvées dans la SEP.

Les comorbidités jouent certainement un rôle important dans les mécanismes qui régissent l'influence des déterminants socio-économiques dans la SEP dans l'évolution mais également dans la prise en charge. D'un point de vue général, il est reconnu qu'un niveau socio-économique défavorable est lié à une augmentation du risque de polymorbidités, à des conditions de santé délétères, et à un risque de handicap plus important. Dans une étude basée sur le large registre de patients SEP NARCOMS, un faible niveau socio-économique est associé avec une probabilité augmentée de n'importe quelle handicap physique (Marrie et al., 2008).

Le délai de diagnostic est également reconnu pour augmenter en présence d'obésité, de tabagisme, de comorbidités physiques ou mentales. En effet, le délai entre le(s) premier(s) symptôme(s) et le diagnostic peut être différé du fait d'une mauvaise attribution des symptômes de la SEP à la pathologie préexistante par le patient et/ou le médecin. La prise en charge thérapeutique peut être adaptée du fait de la présence et du type de comorbidités pour prendre en compte les contre-indications de la ou des comorbidités mais également ceux celles des traitements associés. De même les éventuels sur-risques d'effets indésirables imputables à la présence de comorbidités seront pris en compte et pourront modifier la prise en charge envisagée initialement pour être la plus efficace au profit de la diminution des risques dans la balance efficacité/risque.

Le recueil de nouvelles données, comme le niveau d'éducation et les comorbidités associés seront nécessaires à une meilleure compréhension des mécanismes qui régissent les inégalités sociales en termes d'accès aux traitements de fonds.

En raison des différents contextes géographiques et des différents systèmes de prise en charge, nous ne pouvons généraliser ses résultats aux autres pays en Europe et dans le monde. Nos résultats devraient également être confirmés sur une cohorte plus importante de patients en France. Dans cet objectif, il serait intéressant de pouvoir étendre ses recherches à partir d'autres bases de données régionales de patients en France et ceci pouvant être

envisagé dans le cadre de l'OFSEP.

L'existence des réseaux régionaux de prise en charge peut s'avérer être un atout majeur dans l'aide à l'accès d'une prise en charge de qualité des patients les plus vulnérables socio-économiquement. Il serait intéressant d'approfondir ce type de recherches en regardant d'une part s'il existe des différences d'accès à ses réseaux en fonction du niveau socio-économique et de mettre en avant un potentiel effet d'atténuation des ISS identifiées dans la SEP.

Aux regards des études récentes qui montrent un surrisque de mortalité des personnes atteintes de SEP (Leray et al., 2015; Manouchehrinia et al., 2016; Antonio Scalfari et al., 2013a) et de celles qui montrent une influence des déterminants socio-économiques sur l'évolution de la maladie, la perspective d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques sur l'excès de risque imputable à la SEP, nous a conduit à proposer deux projets de recherche nommés ECOVIMUS et SMS dans la continuité de cette thèse. Ces deux projets feront l'objet d'un travail post-doctoral encadré par l'équipe de Pr. Helen Tremlett à Vancouver au Canada et supervisé par le Dr. Emmanuelle Leray, le Dr. Olivier Dejardin et le Pr. Gilles Defer en étroite collaboration avec l'unité de biostatistique des Hôpitaux Civils de Lyon dirigée par le Pr. Nadine Bossard et de l'OFSEP. Ils bénéficient de deux financements différents accordés par l'ARSEP après sélections sur deux appels d'offre à projets compétitifs différents (**cf. OLES ANNEXES pages 232-233**).

L'étude ECOVIMUS est un projet collaboratif à l'échelle nationale incluant 17 centres de l'OFSEP dont l'objectif principal est d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques sur la survie nette dans la SEP en France. En effet, la SEP a été rapportée comme entraînant une mortalité en excès par rapport à la mortalité attendue pour une population comparable indemne de la maladie (Leray et al., 2015). A l'image de ce qui a pu être montré sur les pathologies cancéreuses (Tron et al., 2019), l'objectif de ce projet sera de mesurer la contribution relative des facteurs socio-économiques sur cette mortalité en excès.

L'étude SMS est un projet collaboratif à l'échelle nationale et internationale (collaboration franco-canadienne) dont l'objectif principal est d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques sur la survie nette dans la SEP en France et au Canada. Les relations causales de cette possible association seront recherchées en prenant en considération les effets des traitements et des autres maladies intercurrentes dans deux pays présentant des modalités de prise en charge différentes. Elle sera conduite à partir de 2 bases de données médicales sur la SEP, au Canada (*BCMS database*) et en France (l'Observatoire Français de la SEP) et devrait permettre une amélioration des connaissances sur les liens entre inégalités sociales et cette maladie neurologique chronique. A l'échelle française le recueil et le statut vital et des données

socio-économiques (EDI) en incluant l'étape de géolocalisation des patients nécessaires à la réalisation du projet de recherche ont été d'ores et déjà anticipés grâce aux projets SURVIMUS II et ECOVIMUS.

L'aboutissement de cette étude sera important pour enrichir les connaissances sur l'influence des déterminants socio-économiques de santé sur la survie des patients atteints de SEP.

4.3 CONCLUSION

Nous avons mis en évidence que les déterminants socio-économiques influençaient plusieurs moments clés de l'évolution de la maladie et ce dès son apparition.

D'après notre revue de la littérature, de plus en plus d'observations statistiquement pertinentes montrent l'influence des déterminants socio-économiques sur le risque de développer un SEP, avec un risque majoré pour les populations socioéconomiquement défavorisés

La défavorisation socioéconomique contribue au risque de handicap chez les patients SEP. Tous les paramètres cliniques majeurs que nous avons considérés ne sont pas en mesure d'expliquer cette association.

Mise à part une influence sur le risque de développer une SEP et l'évolution de la SEP, les inégalités sociales semblent également avoir un impact sur l'accès aux traitements.

Les déterminants socio-économiques n'influencent pas l'accès aux traitements de première ligne d'après nos résultats mais nous avons montré que chez les patients atteints de SEP- RR, les déterminants socio-économiques pouvaient influencer l'accès au traitement de seconde ligne après plusieurs années d'exposition au DMT de première ligne.

Nous pouvons présumer de très fortes relations et imbrications entre les différents effets des déterminants socio-économiques sur l'évolution de la maladie ainsi que sur la prise en charge thérapeutique. En effet un accès différentiel aux soins et à une prise en charge adaptée voir spécialisée à la SEP pourrait expliquer l'évolution différentielle observée en fonction du niveau socio-économique

Une plus grande considération devrait être apportée au niveau socio-économique des patients SEP car celui-ci se présente comme un facteur de risque de complications tout au long du suivi de la maladie. Les autorités de santé publique compétentes sont ainsi sollicitées à réduire les inégalités sociales de santé concernant l'accès aux traitements et d'assurer la qualité du suivi médical neurologique au long terme pour les patients socio-économiquement moins favorisés.

Les différents constats qui émanent de ses travaux de thèse pourront certainement aider les autorités de santé dans leurs décisions de stratégies sanitaires. Surtout elles encouragent les neurologues et les équipes paramédicales travaillant au sein des centres experts et des réseaux de prise en charge de la SEP à prendre des dispositions afin d'améliorer la prise en charge des patients socio-économiquement *vulnérables* en cherchant à réduire l'impact de ces inégalités sociales de santé dans la prise en charge et l'évolution de cette pathologie.

LES ANNEXES

❖ Les résultats de l'étude de Marrie RA : association entre ethnicité et risque de handicap après ajustement sur les déterminants socio-économiques

Tableau 29 : Comparaison du risque de handicap entre les américains Caucasiens et les Afro-américains (Modèles de régressions linéaires ajustés avec et sans déterminants sociaux-économique) (Marrie et al., 2006)

Types de handicap	OR ajustés hors déterminants socio-économique		OR ajustés sur les déterminants socio-économique et autres covariables*	
	Sévère vs léger	Sévère vs modéré	Sévère vs léger	Sévère vs modéré
	OR [IC 95%]	OR [IC 95%]	OR [IC 95%]	OR [IC 95%]
Fonctionnel de la main	1,75 [1,41-2,22]	1,67 [1,32-2,17]	1,27[1,00-1,61]	1,47[1,14-1,20]
Visuel	2,12 [1,61-2,78]	1,54 [1,18-2,04]	1,59[1,19-2,08]	1,32[0,98-1,75]
Cognitif	1,33 [1,02-1,72]	1,56 [1,18-2,08]	0,98[0,74-1,30]	1,30 [0,98-1,75]
PDDS	1,72 [1,43-2,08]	1,25 [1,11-1,56]	1,37[1,11-1,56]	1,05 [0,84-1,32]

PDDS : Patient Determined Disease Steps ; OR : Odd Ratio ; vs : versus

* Sexe, âge, la durée de la maladie, le statut thérapeutique (DMT en cours ou non), le délai de diagnostic, la région de résidence.

❖ La fiche minimale de l'OFSEP

Fiche minimale OFSEP					
Date de remplissage de la fiche		<input type="text"/> Jour <input type="text"/> Mois <input type="text"/> Année	Neurologue <input type="text"/>		
CONSETEMENTS					
Consentements (cf. le formulaire de recueil des consentements pour les détails)					
Date de soumission	<input type="text"/>	Clinique	<input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus	Imagerie	<input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
Date de signature	<input type="text"/>			Biologie	<input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
DONNÉES PERSONNELLES					
Nom	<input type="text"/>				IPP <input type="text"/>
Nom de naissance	<input type="text"/>				Date de naissance
Prénom	<input type="text"/>				<input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme
Lieu de naissance : Pays	<input type="text"/>	Code postal	<input type="text"/>		
Lieu de résidence au début de la maladie : Pays	<input type="text"/>	Département	<input type="text"/>		
Lieu de résidence : Pays	<input type="text"/>	Code postal	<input type="text"/>		
Début de prise en charge dans le service	<input type="text"/>				<input type="checkbox"/> Décédé, date <input type="text"/>
DONNÉES SOCIO-ÉCONOMIQUES - Niveau d'éducation					
<input type="radio"/> 0. Inférieur au primaire	<input type="radio"/> 4. Post-secondaire, non-supérieur (p. ex. DAEU, BP, DEETS)				
<input type="radio"/> 1. Primaire	<input type="radio"/> 5. Enseignement supérieur de cycle court (p. ex. DUT, BTS)				
<input type="radio"/> 2. Premier cycle du secondaire (collège)	<input type="radio"/> 6. Licence ou équivalent				
<input type="radio"/> 3. Second cycle du secondaire (lycée) (sans précision)	<input type="radio"/> 7. Master ou équivalent (incl. doctorat médecine, diplôme d'ingénieur)				
<input type="radio"/> 34. Second cycle du secondaire/général (baccalauréat)	<input type="radio"/> 8. Doctorat ou équivalent				
<input type="radio"/> 35. Second cycle du secondaire/professionnel (p. ex. CAP, BEP, bac pro)	<input type="radio"/> 9. Non classé ailleurs (p. ex. apprentissage informel)				
FAMILLE					
Antécédents familiaux de SEP	<input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui				
Nombre d'enfants	<input type="text"/>	Dates de naissance	<input type="text"/>		
ANTÉCÉDENTS & COMORBIDITÉS					
Antécédents personnels de cancer	<input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui, date de début <input type="text"/>				
Antécédents personnels de LEMP	<input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui, date de début <input type="text"/> <small>Si oui, précisez les détails dans la Fiche minimale OFSEP "Événement Indésirable Grave"</small>				
DIAGNOSTIC					
<input type="checkbox"/> Pré-RIS (confirmé par le groupe expert)		<input type="checkbox"/> RIS (confirmé par le groupe expert)		<input type="checkbox"/> NMOSD	
Lors de la visite d'inclusion, merci de compléter : l'historique des épisodes neurologiques, la date et le résultat de l'IRM la plus récente, l'historique des traitements de fond.					
HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES					
Depuis la dernière consultation, le patient a-t-il eu un épisode neurologique ? <input type="radio"/> ? <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui					
Phase rémittente		Phase progressive			
<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> P
<small>1^{re} poussée</small>	<small>Nouvelle poussée</small>	<small>Sans poussée inaugurale</small>	<small>Avec poussée inaugurale</small>	<small>Poussée surajoutée</small>	<small>Pseudo-poussée</small>
<small>Merci d'accorder une importance particulière à la date et à la sémiologie des deux premières poussées et au début de la phase progressive. Collecte optionnelle.</small>					
Date (JJ/MM/AAAA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Type de l'épisode (A, B, C, D, E / P)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sémiologie de l'épisode					
Ne sait pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles marche/équilibre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensitif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles miction/défécation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vestibulaire/Cochléaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles parole/déglutition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres symptômes et signes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Névrite optique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myélie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome de l'area postrema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement de la poussée	<input type="radio"/> Non / <input type="radio"/> Oui				
Si oui, corticoïde / plasmaphérèse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ÉVALUATION CLINIQUE					
Date de l'examen	<input type="text"/>	EDSS	<input type="text"/>	DSS	<input type="text"/>
<small>Y-a-t-il eu progression de la maladie selon Lublin 2014 au cours des 12 mois précédant cette évaluation clinique ? (indépendamment des poussées)</small>		<input type="radio"/> ? <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			

❖ **Les forces et limites des indicateurs de la triade essentielle**

Niveau d'instruction	
<p><u>Forces :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Facile à obtenir ▪ Une fois acquis, reste stable tout long de la vie. Ne dépend pas de la situation actuelle sur le marché du travail (permet d'apprécier le niveau socio-économique des individus inactifs). ▪ N'est pas influencé par l'état de santé ultérieure ▪ Comparable dans les études internationales. 	<p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Accroissement continu du nombre d'années d'étude induisant, d'une génération à l'autre, une homogénéisation du niveau de formation dans la population. ▪ Interprétation de ce déterminant à prendre avec précaution pour prendre en compte l'évolution des ISS sur des longues périodes.
Situation professionnelle	
<p><u>Forces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variable « situation vis-à-vis de l'emploi » ex-haustive : chaque individu - actif ou inactif - peut être identifié à la catégorie qui lui correspond [Haut Conseil de la santé publique, 2013], de plus en fonction du degré de détail choisit la situation des actifs et inactifs peut être plus ou moins précisée. ▪ Variable « profession ou dernière profession occupée » reste à ce jour la plus simple et la plus employée. Elle est nécessaire pour le redressement des échantillons, elle permet de comparer nos résultats avec d'autres enquêtes. De plus, bien que ces groupes socioprofessionnels ne soient plus homogènes dans leur composition, la déclinaison d'indicateurs de santé selon ces groupes est toujours marquée par un gradient d'inégalité [Blainpain, 2011 ; Cambois, 2008]. 	<p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faisabilité et qualité du recueil des données discutable ▪ En 8 catégories très large ; ne constitue pas des groupes sociaux suffisamment homogènes. ▪ Absence de caractérisation des revenus ▪ Manques d'informations sur les ressources financières d'un individu (revenus hétérogènes et divers au sein d'un même groupe) ▪ Groupes socio-professionnels recouvrant des professions très variées aux conséquences différentes sur la santé ▪ Au sein d'un même groupe professions et secteurs d'activités différents chez les hommes et chez les femmes ▪ Condition d'une même profession, effectifs respectifs des groupes et catégories socioprofessionnelles, places des professions évoluant au cours du temps et d'une génération dans la hiérarchie sociale. ▪ Comparaisons internationales compliquées avec ces indicateurs.
Revenus	
<p><u>Forces :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Permet de prendre en compte à la fois les charges des personnes sans revenus et à charge (par exemple les enfants) et les économies d'échelle réalisées au sein d'un même ménage 	<p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimension complexe à interroger. ▪ Information qui reste extrêmement taboue dans certaines cultures. En France il s'agit d'une donnée sensible. ▪ Recouvre plusieurs notions différentes qui devraient idéalement être qualifiées : la régularité des revenus, leurs sources (patrimoine, salaires, pensions, retraites, allocations, aide financière de toutes sortes, activités non déclarées, etc.), leur part contrainte (pensions alimentaires, aides aux proches, impôts), incompressible (dépenses de logement, de transport, etc.) et, finalement, « disponible ».

❖ **Les donnes INSEE 2011 sur la couverture sociale et les complémentaires de santé**

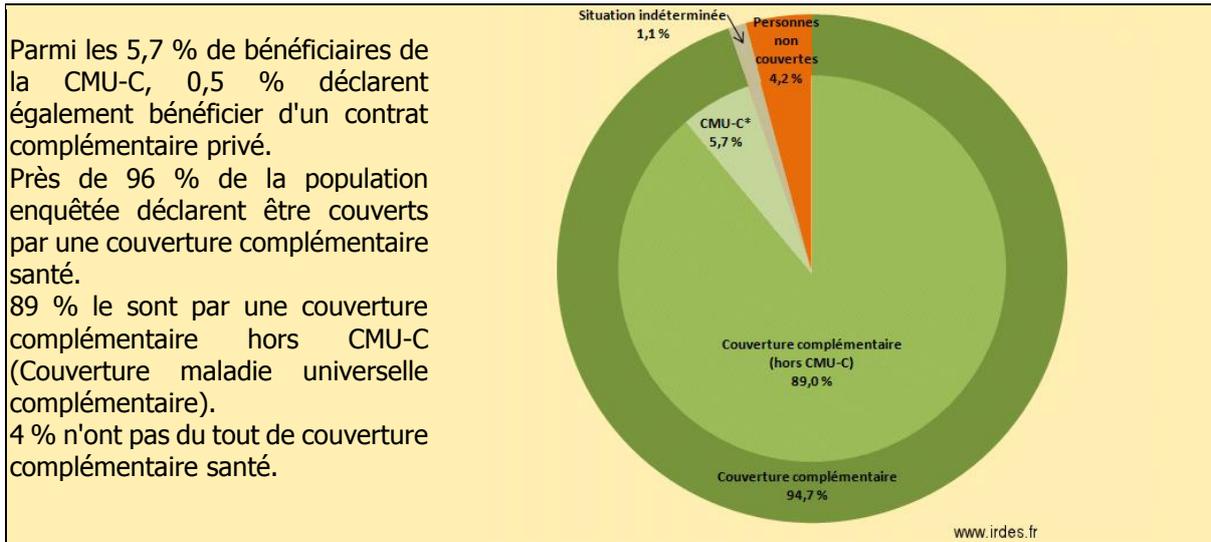


Figure 63 : Proportion de personnes déclarant bénéficier ou non d'une couverture complémentaire en France

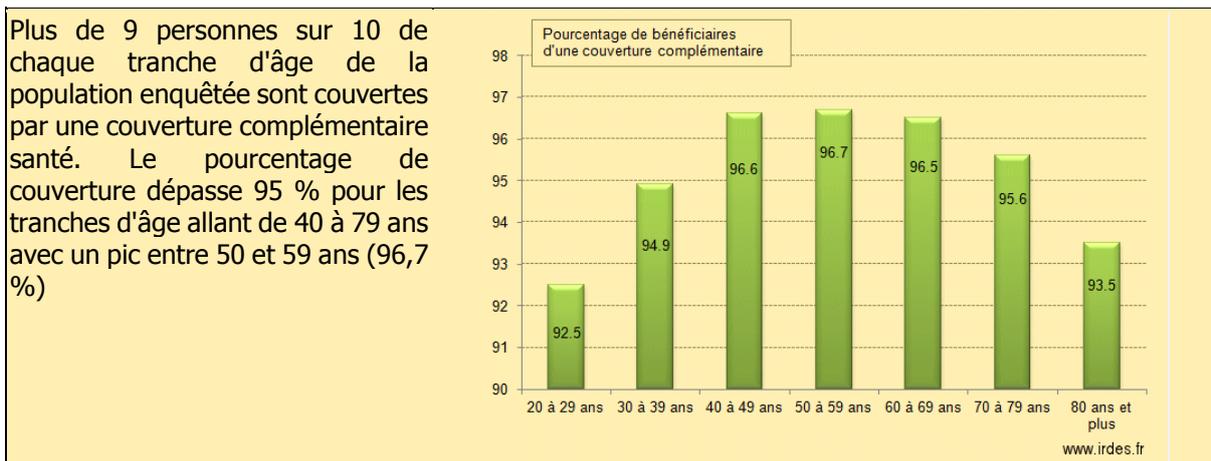


Figure 64 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon l'âge

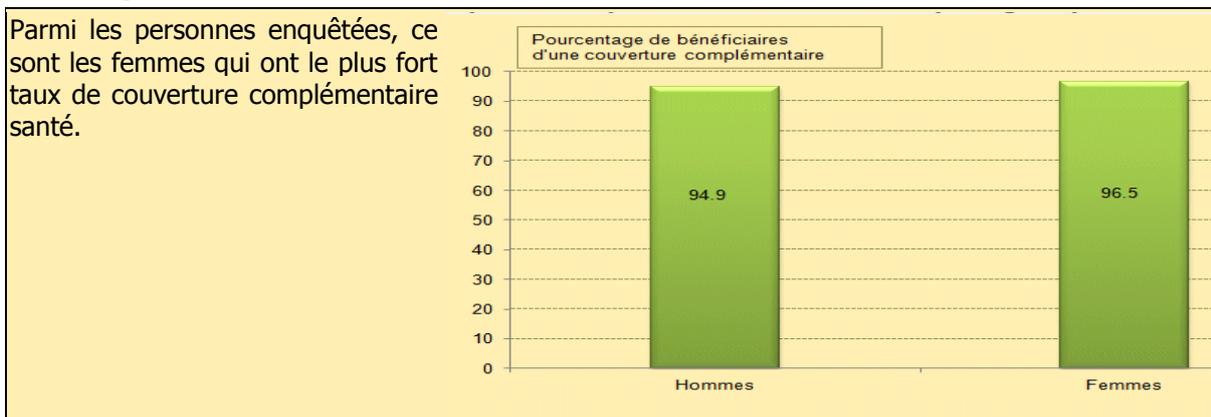


Figure 65 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon la CSP de la personne de référence du ménage

Parmi les personnes enquêtées, ce sont les inactifs n'ayant jamais travaillé qui présentent le plus faible taux de couverture complémentaire santé. Toutefois, ce taux reste élevé puisqu'il avoisine 89 %. A l'opposé, ce sont les professions intermédiaires qui présentent le taux le plus élevé avec près de 98 %

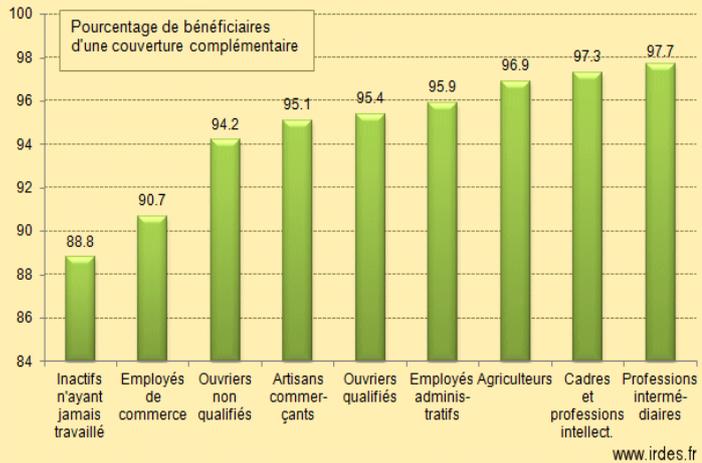


Figure 66 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon la CSP de la personne de référence du ménage

Le taux de couverture par une complémentaire santé augmente avec le niveau de revenu et se stabilise à 98 % du delà de 1 528 € mensuel par unité de consommation. Ce taux est nettement plus faible au sein du 1er quintile de revenu (moins de 876 € mensuel) et ce malgré les dispositifs de la Couverture maladie universelle complémentaire et l'aide à la complémentaire santé.

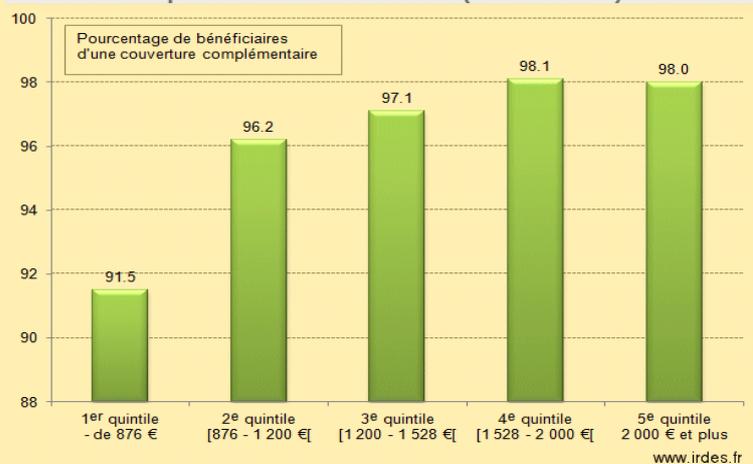


Figure 67 : Proportion de personnes déclarant être protégées par une couverture complémentaire selon le revenu par unité de consommation (échelle OCDE)

- Le motif essentiel pour lequel les personnes enquêtées déclarent ne pas posséder de couverture complémentaire santé est le manque de moyens.**

 - Pas les moyens : Je souhaiterais être couvert, mais je n'en ai pas les moyens.
 - Pris en charge à 100 % : Je suis pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale pour une ALD, une invalidité.
 - Pas besoin : Je ne souhaite pas être couvert, je n'en ai pas besoin.
 - N'y pense pas : Je n'y pense pas, je n'ai pas le temps de faire les démarches.

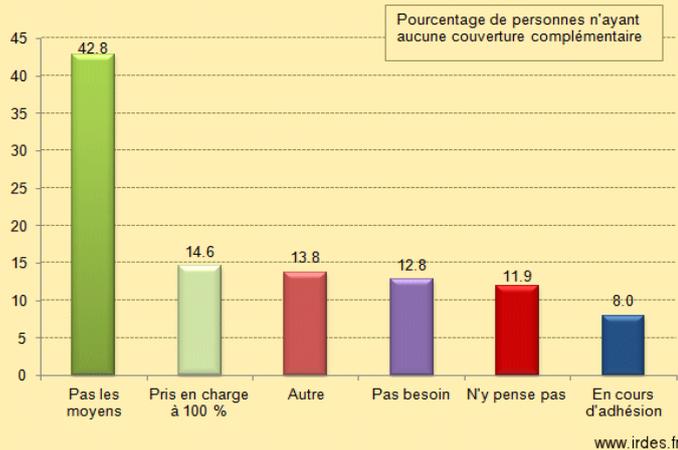


Figure 68 : Motifs déclarés d'absence de couverture complémentaire

❖ Les principaux indicateurs écologiques étrangers.

Tableau 30 : Liste des principaux indicateurs utilisés en dehors de la France

	Objectif	Construction (variables)	Méthode de construction
Indice de Jarman (Angleterre) 1983	Identifier les zones potentiellement à forte demande de services de soins primaires.	À partir des variables: - chômage - absence de voiture - surpeuplement du logement - classe sociale inférieure - locataire - famille monoparentale - jeune de moins de 5 ans - retraités vivant seuls immigrants récents.	
Indice de Townsend (Angleterre) 1987	Refléter la défavorisation matérielle de petites aires géographiques	À partir de la somme non pondérée de 4 variables : - chômage, - pas de véhicule, - logement surpeuplé, - locataire du logement.	Somme de scores standardisés
Indice de Carstairs et Morris (Écosse) 1991	Refléter la défavorisation matérielle à de petites aires géographiques	À partir de la somme non pondérée de 4 variables : - chômage - pas de véhicule - classe sociale basse logement surpeuplé	Somme de valeurs des variables non pondérées Utilisation de la méthode du <i>z-score</i> .
Indice de Pampalon (Québec) 2000	Approcher l'aspect multidimensionnel de la déprivation : défavorisation matérielle (DM) et défavorisation sociale (DS) .	À partir des variables : - proportion de personnes de 15 ans et plus sans certificat ou diplôme d'études secondaires (DM) - ratio emploi/population chez les 15 ans et plus (DM) - revenu moyen des personnes de 15 ans et plus (DM) - la proportion de personnes de 15 ans et plus vivant seules dans leur domicile (DS) - la proportion de personnes de 15 ans et plus séparées, divorcées ou veuves (DS) la proportion de familles monoparentales (DS)	Analyse en composante principale
Index of Multiple Deprivation (IMD) (Royaume-Uni : Angleterre, l'Irlande du Nord, l'Écosse et le Pays de Galles.) Index of Deprivation (2004) mis à jour IMD(2007) IMD (2010)	Cibler les population les plus défavorisées et fournir des preuves pour les offres de financement et l'élaboration de stratégies.	Pour l'Angleterre, cet indice est construit à partir de 37 indicateurs répartis dans ces 7 domaines, à savoir: - le revenu - l'emploi - la santé - l'éducation - l'accès - barrières aux services, - l'environnement résidentiel - la criminalité	Tenir compte d'un nombre plus important de dimensions de la défavorisation (à la différence des indices de Townsend et Carstairs).

❖ Les principaux indicateurs écologiques Français

Tableau 31 : Liste des principaux indices utilisés en France

Indices	EDI	FDEP	Indice «métropoles »
Publication de référence	(Pornet et al., 2012)	(Rey et al., 2009)	
Pays où il a été développé	France	France	France
Année de développement	2012	2009	2013
Objectifs:	<ul style="list-style-type: none"> - de regarder s'il existe des liens entre, l'incidence, le dépistage et la prise en charge de certaines pathologies (cancer, VIH), avec les caractéristiques sociales des individus. - définir la notion de défavorisation sociale pour la France, - pouvoir observer les évolutions dans le temps, mais également - de pouvoir se comparer avec d'autres pays européens, - développer une méthodologie reproductible. - se rapprocher le plus possible de l'individu. 	<ul style="list-style-type: none"> - proposer un indicateur de désavantage social construit sur la base de données du recensement et des revenus fiscaux, de sens homogène sur l'ensemble du territoire - d'évaluer son association avec la mortalité. - mettre en évidence les déterminants spatiaux qui influencent cette relation - décrire les variations de cette association par genre, âge et causes de décès, en isolant notamment les causes de mortalité considérées comme - « évitables ». 	
Méthode de construction	<ul style="list-style-type: none"> - régression logistique - pour chaque IRIS le score EDI est une combinaison pondérée des variables écolo-giques - définit la défavorisation sociale et matérielle par un concept s'exprimant différemment selon les pays 	<ul style="list-style-type: none"> - défini à l'échelle communale comme la première composante principale d'une analyse factorielle de quatre variables issues du recensement de la population et des déclarations fiscales : - L'ACP (analyse en composantes principales) a été pondérée sur le nombre d'habitants de la commune pour être représentatif de la population et non de la commune. 	<ul style="list-style-type: none"> Les variables ont été sélectionnées par ACP. - l'indice est la combinaison linéaire des facteurs retenus par le 1er axe de cette dernière ACP. - la même procédure appliquée à chaque métropole régionale séparément puis aux trois zones simultanément. - Au total, 20 variables ont été retenues pour les métropoles de Lille, Lyon ou Marseille et 19 lors de l'analyse conjointe des trois métropoles. - 15 des 20 variables sont communes aux trois indices obtenus pour chaque métropole régionale.
Données utilisées	<ul style="list-style-type: none"> - Etude EU-SILC 2006 (26 pays en 2005) - Version française de l'EU-SILC la SRVC (2005). - 3 versions recensement de 1999, l'autre sur le recensement de 2007 et 2011 : 	<ul style="list-style-type: none"> - Recensement 1999 et revenus fiscaux 2001 pour FDEP 99 - Recensement 1990 et revenus fiscaux 90 pour FDEP 90 	<ul style="list-style-type: none"> - Recensement 1999 - Revenus fiscaux 2001

Indices	EDI	FDEP	Indice «métropoles »
Variab les	<ul style="list-style-type: none"> - ménages surpeuplés (résidences principales avec plus d'une per-sonne par pièce) ménages surpeuplés (résidences principales avec plus d'une per-sonne par pièce) - ménages sans baignoire ni douche à usage exclusif - ménages non propriétaires - ménages composés d'au moins 6 personnes - ménages sans voiture - personnes de nationalité étrangère - chômeurs - personnes dont la profession n'est ni cadre ni profession intermédiaire - personnes âgées de 15 ans ou plus avec un niveau d'éducation ≤ primaire - familles monoparentales 	<ul style="list-style-type: none"> - le revenu fiscal médian par unité de consommation, - la part des diplômés de niveau baccalauréat (minimum) dans la population de 15 ans ou plus non scolarisée, - la part des ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans, - la part des chômeurs dans la population active de 15 à 64 ans. 	<p>Exprimées en pourcentages de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ménages avec une voiture, - ménages avec deux voitures ou plus, individus avec un emploi non stable, - 15 ans et plus ayant un niveau d'études égal au Bac, - 15 ans et plus ayant un niveau d'études secondaire inférieur (BEP, CAP, BEPC) - 15 ans et plus sans diplôme - non propriétaires, individus avec un emploi stable - familles monoparentales - revenu médian par unité de consommation - résidences principales avec plus d'une personne par pièce - étrangers dans la population totale - nombre moyen de personnes par pièce - immigrants depuis le dernier recensement dans la population totale - travailleurs à leur compte dans la population active.
Echelle géogra- -phique la plus fine	<ul style="list-style-type: none"> - Commune - IRIS - Données manquantes pour les DOM 	<ul style="list-style-type: none"> - Commune : FDep99, FDep08, FDep09, FDep13. - IRIS : FDep09. Il a été calculé à l'Iris, mais son utilisation à cette échelle n'a pas fait l'objet d'une publication (uniquement parce que les données de mortalité ne sont pas disponibles à cette échelle). - Données manquantes pour les DOM. 	<ul style="list-style-type: none"> - IRIS
Zone géogra- -phique de validité	Européenne, Nationale	France métropolitaine	3 métropoles régionales : Lille, Lyon, Marseille)
Comparaisons inter-nationales	OUI	OUI	Non valide
Travaux d'évaluation et de comparaison avec d'autres indices	<ul style="list-style-type: none"> OUI (Bryere et al., 2017) - Indice deTownsend (Townsend, 1987) - Indice de Carstairs index (Morris and Carstairs, 1991) - Indice de Lasbeur index (Zeitlin et al., 2011) - Indice de Havard index (Havard et al., 2008), - Indices de Pampalon avec la composante sociale (SCP) et la composante matérielle (MCP) (Pampalon et al., 2012) 	<ul style="list-style-type: none"> OUI Indice de Townsend Indice de Carstairs 	<ul style="list-style-type: none"> OUI Indice de Townsend Indice de Carstairs

Indices	EDI	FDep	Indice «métropoles »
Utilisation en santé publique	<ul style="list-style-type: none"> - liens entre EDI certains indicateurs sanitaires mis en evidence - la compliance au dépistage organisé du cancer colorectal (Pornet et al., 2014) - l'incidence de certains cancers (Bryere et al., 2014) - le recours aux soins des adultes diabétiques Etude ENTERED (Fosse-Edorh et al., 2014) 	<ul style="list-style-type: none"> - association entre le Fdep et la mortalité (période 1997-2001) quelle que soit l'échelle spatiale retenue : (commune, canton, zone d'emploi, département et région.) Cette association se retrouve également dans toutes les tranches d'unité (Rey et al., 2009)- la prévalence du diabète traité pharmacologiquement, ainsi que les maladies cardiovasculaires traitées augmentait en fonction du FDep du quintile le moins défavorisé (Q1) au quintile le plus défavorisé (Q5) (Romon et al., 2014; Tuppin et al., 2013) 	
Forces	<ul style="list-style-type: none"> - Disponible à l'IRIS et couvre l'ensemble du territoire métropolitain. - Se rapproche le plus possible du désavantage social individuel, - Peut être utiliser en tant que proxy de données individuelles. - Permet des comparaison internationaux - Intègres des variables représentatives de la défavorisation objective et subjective 	<ul style="list-style-type: none"> - Résumer l'hétérogénéité du territoire. - Méthodologie et les données utilisées pour son calcul publiques, - Possibilité de le mettre à jour en fonction des données mises à disposition par l'Insee. - permet les comparaisons internationales. - ces variables pourraient covarier, de façon identique, dans d'autres (car méthodologie retenue et l'utilisation de variables similaires mises en oeuvre par des équipes étrangères (par exemple: Espagne (Muntaner et al., 2003), Australie (Turrell and Mathers, 2001), Québec (Pampalon et al., 2009), Italie (Cadum et al., 1999) - bonne sensibilité de cet indice au désavantage social que ce soit en espace rural ou urbain [Bertin, 2014]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Validé dans 3 zones métropoles régionales urbaines
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - moins adapté au contexte rural. - biais écologique - certaines variables entrant dans la construction de l'indice (par exemple, l'accès à une voiture) posent question. 	<ul style="list-style-type: none"> - moins adapté au contexte rural - présente des variations moins marquées dans certaines régions. Par ex : dans le Nord-Est de la France, urbain, industrialisé, le FDep capte bien les modes de structuration socio-spatiales, mais pas dans le Sud-Ouest ou l'Ouest, plus rural, plus agricole, les modes de structuration sociale et de division sociale des espaces sont extrêmement différents - capte moins bien les fractures qui s'opèrent au niveau résidentiel (S. Rican, séminaire du groupe de travail Inégalités sociales de santé, 8 octobre 2013). 	<ul style="list-style-type: none"> - Propose une méthode pour créer des classes les plus homogènes possible

❖ **Révision 1 de l'article soumis à MSARD avec les réponses apportées au reviewer.**

Research Article:

MSARD-D-19-00380:

Socioeconomic deprivation increases the risk of disability in Multiple Sclerosis patients.

From : Dr. Floriane Calocer PharmD/ PhD student (corresponding author)
University Hospital of Caen,
Department of Neurology,
Avenue de la Côte de Nacre,
14033 Caen CEDEX 9, France

☎ : + 00 33 (0)2 31 06 33 35
✉ : floriane.calocer@outlook.fr

To : Dr. Hawkes, Dr. Levy and Dr. Waubant

*Editors-in-Chiefs
Multiple Sclerosis and Related Disorders*

On Wednesday, November 13, 2019

We are pleased to submit the revised version of the original research article "**MSARD-D-19-00380**" entitled: "**Socioeconomic deprivation increases the risk of disability in Multiple Sclerosis patients**".

We are grateful for the comments of the reviewer. We hope to have properly answered each of comments. English was improved by the careful proofreading of Florence Kefeder, Sciences teacher at the International School of Lund, and typing errors were corrected.

We also made some amendments according to the reviewer suggestions in order to facilitate the reading of the manuscript.

We submit as requested a tracking version with all modifications visible and a detailed response to all the comments of the reviewer. We add another version with approved corrections.

We are looking forward to receiving your answer and for considering our paper for publication in *Multiple Sclerosis and Related Disorders*.

Sincerely yours,

On behalf of myself and my coauthors

Dr. Floriane CALOCER



Detailed Response to the reviewer comments and suggestions

We thank the reviewer for his/her relevant comments. Please, find the amendment performed according to his/her comments and suggestions.

Comment n°1 :

We aggregated the following comments as they questioned the same point in the same paragraph of the manuscript.

1. This is a cross-sectional study
2. The European Deprivation Index is an indirect measure of SES. Data on EDSS and EDI were not obtained at the same time (time interval between both assessments?).
3. English needs to be improved: 'As the address of the ... was not informed at the same moment ...' (line page 10). Probably the authors refer to 'address information was not collected at the same moment of the disease course'.
4. Typing error on line 59-60 of page 10: ...'effect can wield on SES...'

We agree it is an observational retrospective study and it implies that there are some limits of such a design. Unlike prospective studies, in the retrospective record-based study, you cannot supervise the recording of routine data and avoid some bias. However prospective studies are subject to selection bias.

The design of our study precludes that time interval between both assessments (EDSS and EDI) are different between patients. We do not have the precise date of addresses' record. However, the addresses remain reliable as hospital administrative staff checked and corrected patient address at each routine consultation. A retrospective cohort study in the US showed that 78% who moved did it for a residence within a similar deprivation score (Knighton, 2018).

Knighton, A.J., 2018. Is a Patient's Current Address of Record a Reasonable Measure of Neighborhood Deprivation Exposure? A Case for the Use of Point in Time Measures of Residence in Clinical Care. Health Equity 2, 62–69. <https://doi.org/10.1089/hecq.2017.0005>

Accordingly, we amended the corresponding paragraph as below.

Lines 11 to 14 page 13: Information on the address of residence was initially collected at the time when data on patients were first registered in the population-based database. Because the residential history is not saved in the database, we cannot

exclude that SES may have changed over time. It will be interesting to perform new studies considering the residential history and disease course of MS patient during a long-term period.

Comment n°2 : No stratification based on phenotype at onset. Even though there is a substantial difference in the time to reach EDSS 4 and 6 from onset in relapsing remitting and primary progressive MS, the authors did not take into account the phenotype at onset. Only the MS-form at cut-off date is considered. However, a sensitivity analysis in only RR-MS patients was performed.

We are afraid not to understand this comment. We did not include primary-progressive (PP) MS patients in our study, therefore all patients had a RR phenotype at onset as shown in the study flowchart (Figure 1) of the manuscript. Indeed, we could have included PPMS patients but according to the differences in disability progression and treatment options between RR and PP phenotypes during disease course, we considered more suitable to exclude PPMS from the analysis.

Comment n°3 : 'A subgroup of patients with at least one DMT informed', what does this mean?

We agree that the sentence is quite confusing, so we amended it as below:

Lines 5 to 7 page 7: We performed two different subgroup analyses with the same (multivariate) Cox (regression) model, the first one limited to the analysis to RRMS patients at the cut-off date and the second one to patients who were treated with a DMT.

Comment n°4 : 'Comorbidities were not included ... because these data are not informed in our EDMUS database' (line 14-15, page 9).

The sentence has been revised:

Lines 20 to 21 page 11: As comorbidities were not collected in the study database, we didn't take this variable as an adjustment criterion.

Comment n°5 : The word 'gender' refers to the social role of the person whereas the person's biological sex refers to the anatomy of an individual's reproductive system, and secondary sex characteristics.

According to the recommendation of the reviewer we changed throughout the article “gender” by “sex”.

Comment n°6 : The authors do not discuss the difficulties to determine the exact onset of MS, which may be later in socioeconomically deprived persons. So current findings may be an underestimation of this effect.

This comment is interesting because it raises a debate:

In all clinical studies using population-based database, MS onset is defined as the first demyelinating event. Then MS onset is, in most cases, easily set from this event or refunded later from anamnesis and patient survey by the neurologist if the patient has not been seen at the time of the first relapse (Gout and al., 2011). In our experience setting MS onset is independent of the socioeconomic status of the patient. In contrast, SES may have an impact on the delay between MS onset and diagnosis and one may suppose that diagnosis may be delayed in MS persons with low SES. This point has been discussed in the discussion section of the manuscript (see paragraphs lines 11 to 19 page 9).

Gout, O., Lebrun-Frenay, C., Labauge, P., Page, G.E.L., Clavelou, P., Allouche, S., Group, P., 2011. Prior suggestive symptoms in one-third of patients consulting for a “first” demyelinating event. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82, 323–325. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.166421>

Comment n°7 : Typing errors

line 9 of page 8: This previous study ...to our knowledge ...population base data.

Thank you very much for raising the following typing errors. Accordingly, we amended the sentence as below.

Lines 16 to 17 of page 10: This previous study was according to our knowledge the first one using population-based data for investigating the relation between SES and disability risk.

Regarding the suggestions of the reviewer

Comment n°8 : Why not considering time from birth (age) as a referral time point?

Indeed, we could have considered the age (from birth) as a referral time point and not the disease duration (till the event). However, we were afraid to bias our analysis because taking under consideration age meant taking under consideration the SES of patient’s parent according residence address during childhood and we didn’t have

this information. However, up to our knowledge there is no evidence that in a cox regression model considering age as the timescale is more reliable than considering time-on-study with an adjustment on age at disease onset.

Comment n°9 :

We aggregated the following points as they questioned the introduction section part.

1. Now, immigration is considered to be a risk factor for low SES.
2. In the introduction, it might be useful to indicate how SES might be implicated in disability progression in MS.

Thanks to the reviewer for this suggestion. Therefore, we added the following two paragraphs in the introduction

Lines 13 to 20 page 3: 'A study using the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) data, highlighted that if African Americans have a greater risk of disability than Caucasians Americans, failure to perform adjustment on SES clearly overestimated this association up to 25% (Marrie and al., 2006). Indeed immigration is a well-known factor of socioeconomic vulnerability, and SES obviously played a role in this process (Nazroo, 2003). The association of SES with risk of disability was investigated only in few studies. Relationships between lifestyle factors, such as smoking and comorbidities, and progression of disability showed that there is possibly a dependent effect of SES (Briggs and al., 2019; Harding and al., 2019).'

Comment n°10 : Does this study provide arguments to support the statement that social inequalities are more pronounced in France? page 8 of 15. When discussing 'previous results', it is confusing. Do the authors refer to the previous (other) studies or to the results of the current study?

We agree that the sentence is quite confusing. Then it has been corrected

Lines 23 to 24 page 8: Even though future international studies are required for an accurate comparison, those current results suggest that social inequalities are more pronounced in France.

❖ **Révision 2 de l'article soumis à MSARD avec les réponses apportées au reviewer.**

Detailed Reply to comments of reviewer R2

Reviewer : The manuscript has been changed, but not sufficiently. Manuscript is still difficult to read in my perception. The English language is still poor, with remaining errors in the figures ('at least one EDSS informed' in figure 1)

Several sentences are not using the correct sequence (Introduction 'SES has been demonstrated to have a profound influence on the occurrence and on access to health care and even on mortality ...'. The following sentence starts with worsening disability and continues with the incidence of disability). Associations with and to are mixed in same sentence.

Several statements are imprecise, not accurate.

When referring to the publications of Briggs et al, 2019 and Harding et al, 2019 in the Introduction: these authors also included measures of SES, not just lifestyle factors .

We agree with the reviewer, our sentence is not well written.

We change the sentence as follow :” Beside lifestyle factors, such as smoking and comorbidities, some studies shows an effect of SES on the progression of disability (Briggs and al., 2019; Harding and al., 2019).”

When referring to D'hooghe et al, 2016 in the discussion: that the rate of response from patients who received more education may be higher is an assumption, not a fact.

“However, the study suffered from a selection bias due to a 57 % non-response rate and a higher rate of responses from patients who had received more education.”

We acknowledged the sentence as follow:

“However, the study suffered from a selection bias due to a 57 % non-response rate and a higher rate of responses from patients who had received more education might occurred”

It is not clear why the authors say this MS population is representative of the French MS population (Discussion).

Some statements in the Results are unclear, mixing survival and Cox analysis. DMT versus several DMT's analysis is confusing.

Last paragraph of discussion: Despite investigating all the major clinical parameters, we were unable to explain this association. Unclear what the authors mean by this.

We agree with the reviewer. We simply deleted this sentence, which is not critical.

Error in EDSS 3 and 6 when referring to Cocco et al, 2015 (Discussion).

We corrected the following sentence :

“This finding is concordant with previous studies showing that DMT reduces the risk of reaching EDSS 3 but not the time to reach **EDSS 3 TO EDSS 6** (Cocco and al., 2015).”

Highlight 4: Low SES increases risk of ..(instead of worsens risk of ..)

❖ **Lettre attestant du financement pour le projet ECOVIMUS**



Mr Gilles DEFER - CHU Caen
Mr Olivier DEJARDIN - CHU Caen
Mme Emmanuelle LERAY - EHESP Rennes
Mme Nadine BOSSARD - CHU Lyon

Ivry sur Seine, 22 Janvier 2019

OBJET : FINANCEMENT

Mesdames, Messieurs,

Conformément à la décision prise par le Conseil d'administration de la Fondation ARSEP, et suivant l'avis du Comité Médico-Scientifique, nous vous informons que vous avez obtenu un financement de **SOIXANTE SIX MILLE CINQ CENT EURO** (66 500 €) dans le cadre de l'appel à projets exceptionnel intitulé « Approche personnalisée, éthique, sociologique et économique de la Sclérose en Plaques par la recherche ».

Cette subvention sera versée aux organismes publics de gestion que vous aurez mandaté et avec lequel la Fondation ARSEP aura signé une convention.

Ce financement a été accordé au projet intitulé : "Influence du statut socio-économique sur la survie nette des patients atteints de sclérose en plaques en France (ECOVIMUS)."

Restant à votre disposition, veuillez agréer, Mesdames et Messieurs, l'expression de nos meilleurs sentiments.

Le Trésorier
Monsieur Michel LAFFITTE

FONDATION POUR L'AIDE À LA RECHERCHE SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

14 rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry sur Seine
Tél: 01 43 90 39 39 - Fax: 01 43 90 14 51
www.arsep.org

CCP 492 65E
SIRET 313 721 409 00057
APE 7219Z

 La Fondation ARSEP
est membre fondateur de l'UNISEP

❖ **Lettre attestant du financement pour le projet SMS**

Floriane CALOCER

Djavad Mowafaghian Centre for Brain Health
Faculty of Medicine (Neurology) rm S126
UBC Hospital
2211 Wesbrook Mall
University of British Columbia
Vancouver, BC. V6T 2B5.
Canada

Ivry sur Seine, 30 Août 2019

OBJET: AIDE A LA RECHERCHE

Madame,

Conformément à la décision prise par le Conseil d'administration de la Fondation ARSEP, et suivant l'avis du Comité Médico-Scientifique, nous vous informons que vous avez obtenu une aide à la recherche d'un montant de **CINQUANTE SEPT MILLE EURO** (57 000 €).

Cette subvention, accordée au titre de l'Appel d'Offre annuel 2019, est destinée à établir un contrat de travail temps plein à durée déterminée (CDD), à dater du 1^{er} Novembre 2019. Celui-ci sera géré par l'organisme de tutelle notifié dans la demande, avec lequel la Fondation ARSEP aura signé une convention.

Ce financement a été accordé au projet intitulé : "**Statut Socio-Économique, Sclérose en Plaques et survie (SMS): une collaboration internationale Canada-France**".

Ce travail sera effectué sous la direction de Julien Elaine KINGWELL et Helen TREMLETT.

Restant à votre disposition, veuillez agréer, Madame, l'expression de nos bien meilleurs sentiments.

Le Trésorier
Monsieur Michel LAFFITTE

FONDATION POUR L'AIDE À LA RECHERCHE SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

14 rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry sur Seine
Tél: 01 43 90 39 39 - Fax: 01 43 90 14 51
www.arsep.org

CCP 492 65E
SIRET 313 721 409 00057
APE 7219Z

 La Fondation ARSEP
est membre fondateur de l'UNISEP

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adamec, I., Barun, B., Gabelić, T., Zadro, I., Habek, M., 2013. Delay in the diagnosis of multiple sclerosis in Croatia. *Clinical Neurology and Neurosurgery, Proceedings of the 6th Dubrovnik International Conference on Multiple Sclerosis, Dubrovnik, Croatia, 10-12 May 2012* 115, Supplement 1, S70–S72. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.025>
- Agardh, E., Allebeck, P., Hallqvist, J., Moradi, T., Sidorchuk, A., 2011. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 40, 804–818. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr029>
- Aharoni, R., 2013. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmunity Reviews* 12, 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.005>
- Allgar, V.L., Neal, R.D., 2005. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. *Br J Cancer* 92, 1959–70. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602587>
- Ascherio, A., Munger, K.L., 2007. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology* 61, 288–299. <https://doi.org/10.1002/ana.21117>
- Barker, D.J., Godfrey, K.M., Fall, C., Osmond, C., Winter, P.D., Shaheen, S.O., 1991. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 303, 671–675. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6804.671>
- Baron, J.A., La Vecchia, C., Levi, F., 1990. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 502–514.
- Bartley, M., Plewis, I., 1997. Does health-selective mobility account for socioeconomic differences in health? Evidence from England and Wales, 1971 to 1991. *J Health Soc Behav* 38, 376–386.
- Beebe, G.W., Kurtzke, J.F., Kurland, L.T., Auth, T.L., Nagler, B., 1967. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 3. Epidemiologic analysis of the army experience in World War II. *Neurology* 17, 1–17.
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P.A., Tzoulaki, I., 2015. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology* 14, 263–273. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
- Beltran, V.M., Harrison, K.M., Hall, H.I., Dean, H.D., 2011. Collection of social determinant of health measures in U.S. national surveillance systems for HIV, viral hepatitis, STDs, and TB. *Public Health Rep* 126 Suppl 3, 41–53.
- Binquet, C., Quantin, C., Le Teuff, G., Pagliano, J.F., Abrahamowicz, M., Moreau, T., 2006. The Prognostic Value of Initial Relapses on the Evolution of Disability in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology* 27, 45–54. <https://doi.org/10.1159/000094380>
- Bjørnevik, K., Riise, T., Benjaminsen, E., Celius, E.G., Dahl, O.P., Kampman, M.T., Løken-Amsrud, K.I., Midgard, R., Myhr, K.-M., Torkildsen, Ø., Vatne, A., Grytten, N., 2016a. Level of education and multiple sclerosis risk over a 50-year period: Registry-based sibling study. *Mult Scler* 22, 104–111. <https://doi.org/10.1177/1352458516646863>
- Bjørnevik, K., Riise, T., Cortese, M., Holmøy, T., Kampman, M.T., Magalhaes, S., Myhr, K.-M., Wolfson, C., Pugliatti, M., 2016b. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Mult. Scler.* 22, 104–111. <https://doi.org/10.1177/1352458515579444>

- Bove, R., Musallam, A., Xia, Z., Baruch, N., Messina, S., Healy, B.C., Chitnis, T., 2016. Longitudinal BMI trajectories in multiple sclerosis: Sex differences in association with disease severity. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 8, 136–140. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.05.019>
- Breslow, N.E., Day, N.E., 1987. *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies.* IARC Sci. Publ. 1–406.
- Briggs, F.B., Green, M.C., Ritterman Weintraub, M.L., 2015. Role of socioeconomic position in multiple sclerosis etiology. *Neurodegener Dis Manag* 5, 333–343. <https://doi.org/10.2217/nmt.15.22>
- Briggs, F.B.S., Acuña, B.S., Shen, L., Bellesis, K.H., Ramsay, P.P., Quach, H., Bernstein, A., Schaefer, C., Barcellos, L.F., 2014. Adverse socioeconomic position during the life course is associated with multiple sclerosis. *J Epidemiol Community Health* 68, 622–629. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203184>
- Briggs, F.B.S., Thompson, N.R., Conway, D.S., 2019. Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 30, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.045>
- Brochet, B., Sèze, J. de, Lebrun-Frenay, C., Zéphir, H., Defer, G., 2017. *La sclérose en plaques - Clinique et thérapeutique.* Elsevier Health Sciences.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B.V., Thompson, A.J., 2014. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 83, 1022–1024. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
- Brownlee, W.J., Swanton, J.K., Miszkief, K.A., Miller, D.H., Ciccarelli, O., 2016. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology* 87, 680–683. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002975>
- Bryere, J., Dejardin, O., Bouvier, V., Colonna, M., Guizard, A.V., Troussard, X., Pornet, C., Galateau-Salle, F., Bara, S., Launay, L., Guittet, L., Launoy, G., 2014. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer* 14, 87. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-87>
- Bryere, J., Pornet, C., Copin, N., Launay, L., Gusto, G., Grosclaude, P., Delpierre, C., Lang, T., Lantieri, O., Dejardin, O., Launoy, G., 2017. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health* 17, 86. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-4007-8>
- Buchanan, R.J., Stuijbergen, A., Chakravorty, B.J., Wang, S., Zhu, L., Kim, M., 2006a. Urban/rural differences in access and barriers to health care for people with multiple sclerosis. *J Health Hum Serv Adm* 29, 360–375.
- Buchanan, R.J., Wang, S., Stuijbergen, A., Chakravorty, B.J., Zhu, L., Kim, M., 2006b. Urban/rural differences in the use of physician services by people with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 21, 177–187.
- Burks, J., 1998. Multiple sclerosis care: an integrated disease-management model. *J Spinal Cord Med* 21, 113–116.
- Burton, J.M., O'Connor, P.W., Hohol, M., Beyene, J., 2012. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis, in: *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- Cadum, E., Costa, G., Biggeri, A., Martuzzi, M., 1999. [Deprivation and mortality: a deprivation index suitable for geographical analysis of inequalities]. *Epidemiol Prev* 23, 175–187.
- Calocer, F., Dejardin, O., Droulon, K., Launoy, G., Defer, G., 2018. Socio-economic status influences access to second-line disease modifying treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients. *PLOS ONE* 13, e0191646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191646>
- Casetta, I., Granieri, E., Malagù, S., Tola, M.R., Paolino, E., Caniatti, L.M., Govoni, V., Monetti, V.C., Fainardi, E., 1994. Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 13, 120–128.

- Chen, E., Miller, G.E., 2013. Socioeconomic status and health: mediating and moderating factors. *Annu Rev Clin Psychol* 9, 723–749. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185634>
- Cocco, E., Sardu, C., Spinicci, G., Musu, L., Massa, R., Frau, J., Loreface, L., Fenu, G., Coghe, G., Massole, S., Maioli, M.A., Piras, R., Melis, M., Porcu, G., Mamusa, E., Carboni, N., Contu, P., Marrosu, M.G., 2015. Influence of treatments in multiple sclerosis disability: A cohort study. *Mult Scler* 21, 433–441. <https://doi.org/10.1177/1352458514546788>
- Confavreux, C., Vukusic, S., 2006a. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 129, 606–616. <https://doi.org/10.1093/brain/awl007>
- Confavreux, C., Vukusic, S., 2006b. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 129, 595–605. <https://doi.org/10.1093/brain/awh714>
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., Adeleine, P., 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343, 1430–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>
- Correale, J., Gaitán, M.I., 2015. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurologica Scandinavica* 132, 46–55. <https://doi.org/10.1111/ane.12431>
- Cortese, M., Riise, T., Bjørnevik, K., Myhr, K.-M., Group, M.S.C.S.D.S., 2017. Body size and physical exercise, and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 1352458517699289.
- Costenbader, K.H., Karlson, E.W., 2006. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 15, 737–745. <https://doi.org/10.1177/0961203306069344>
- Cotton, F., Kremer, S., Hannoun, S., Vukusic, S., Dousset, V., Imaging Working Group of the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques, 2015. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol* 42, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2014.12.001>
- Coyle, P.K., Hartung, H.P., 2002. Use of interferon beta in multiple sclerosis: rationale for early treatment and evidence for dose- and frequency-dependent effects on clinical response. *Mult. Scler.* 8, 2–9.
- Creange, A., Debouverie, M., Jaillon-Riviere, V., Taithe, F., Liban, D., Moutereau, A., Clavelou, P., Defer, G., 2009. Home administration of intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: the experience of French multiple sclerosis networks. *Multiple Sclerosis* 15, 1085–1091. <https://doi.org/10.1177/1352458509106710>
- Cubbin, C., Sundquist, K., Ahlén, H., Johansson, S.-E., Winkleby, M.A., Sundquist, J., 2006. Neighborhood deprivation and cardiovascular disease risk factors: protective and harmful effects. *Scand J Public Health* 34, 228–237. <https://doi.org/10.1080/14034940500327935>
- Dahlgren, G., Whitehead, M., n.d. Policies and strategies to promote social equity in health 69.
- De Saint Pol, T., Marical, F., 2007. La complémentaire santé: une généralisation qui n'efface pas les inégalités. *Insee première* 4.
- Debouverie, M., Lebrun, C., Jeannin, S., Pittion-Vouyovitch, S., Roederer, T., Vespignani, H., 2007. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology* 68, 29–32. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250347.51674.d7>
- Dendrou, C.A., Fugger, L., Friese, M.A., 2015. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 15, 545–558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
- Derakhshan, A., Miller, J., Lubelski, D., Nowacki, A.S., Wells, B.J., Milinovich, A., Benzel, E.C., Mroz, T.E., Steinmetz, M.P., 2015. The Impact of Socioeconomic Status on the Utilization of Spinal Imaging: *Neurosurgery* 77, 746–754. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000914>
- D'hooghe, M.B., Haentjens, P., Van Remoortel, A., De Keyser, J., Nagels, G., 2016. Self-reported levels of education and disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 134, 414–419. <https://doi.org/10.1111/ane.12555>

- Di Pauli, F., Reindl, M., Ehling, R., Schautzer, F., Gneiss, C., Lutterotti, A., O'Reilly, E., Munger, K., Deisenhammer, F., Ascherio, A., Berger, T., 2008. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 14, 1026–1030. <https://doi.org/10.1177/1352458508093679>
- Diez Roux, A.V., 2016. Neighborhoods and Health: What Do We Know? What Should We Do? *Am J Public Health* 106, 430–431. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303064>
- Duchovskiene, N., Mickeviciene, D., Jurkeviciene, G., Dirziuviene, B., Balnyte, R., 2017. Factors associated with adherence to disease modifying therapy in multiple sclerosis: An observational survey from a referral center in Lithuania. *Mult Scler Relat Disord* 13, 107–111. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.02.016>
- Duncan, G.J., Daly, M.C., McDonough, P., Williams, D.R., 2002. Optimal Indicators of Socioeconomic Status for Health Research. *Am J Public Health* 92, 1151–1157. <https://doi.org/10.2105/AJPH.92.7.1151>
- Dunn, S.E., Gunde, E., Lee, H., 2015. Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (MS): Part II: Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Women and the Vulnerability of Men to Progression of this Disease. *Curr Top Behav Neurosci* 26, 57–86. https://doi.org/10.1007/7854_2015_370
- Emmanuelle Leray, 2019. Excess mortality in patients with relapsing-onset multiple. *Stockolm.*
- Encinas, J.M., Manganas, L., Enikolopov, G., 2005. Nitric oxide and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 5, 232–238.
- Evans Timothy, 2001. Challenging Inequities in Health: From Ethics to Action (accessed 11.11.19).
- Farez, M.F., Fiol, M.P., Gaitán, M.I., Quintana, F.J., Correale, J., 2015. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86, 26–31. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307928>
- Filippi, M., Rocca, M.A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J.L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D.S., Banwell, B., Montalban, X., Barkhof, F., 2016. MRI criteria for the diagnosis of Multiple Sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 15, 292–303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2)
- Fosse-Edorh, S., Fagot-Campagna, A., Detournay, B., Bihan, H., Gautier, A., Dalichampt, M., Druet, C., 2014. Type 2 diabetes prevalence, health status and quality of care among the North African immigrant population living in France. *Diabetes Metab.* 40, 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.11.005>
- Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E.A., Fournel, I., Bellisario, A., Adnet, J., Weill, A., Vukusic, S., Confavreux, C., Debouverie, M., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., Moreau, T., 2010. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 133, 1889–1899. <https://doi.org/10.1093/brain/awq134>
- Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E.A., Fournel, I., Despalins, R., Rollot, F., Weill, A., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., Moreau, T., 2012. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler* 18, 1108–1115. <https://doi.org/10.1177/1352458511433305>
- Ghadirian, P., Dadgostar, B., Azani, R., Maisonneuve, P., 2001. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Canadian journal of public health* 92, 281.
- Gilles Defer ; Marc Debouverie, 2019. La Sclérose en Plaques - Historique, épidémiologie et Pathogénie. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-02500-7>
- Goodin, D.S., Bates, D., 2009. Review: Treatment of early multiple sclerosis: the value of treatment initiation after a first clinical episode. *Mult Scler* 15, 1175–1182. <https://doi.org/10.1177/1352458509107007>
- Goodin, D.S., Corwin, M., Kaufman, D., Golub, H., Reshef, S., Rametta, M.J., Knappertz, V., Cutter, G., Pleimes, D., 2014. Causes of Death among Commercially Insured Multiple

- Sclerosis Patients in the United States. *PLoS ONE* 9, e105207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105207>
- Goulden, R., Ibrahim, T., Wolfson, C., 2015a. Is high socioeconomic status a risk factor for multiple sclerosis? A systematic review. *Eur J Neurol* 22, 899–911. <https://doi.org/10.1111/ene.12586>
- Goulden, R., Riise, T., Myhr, K.-M., Pugliatti, M., Wolfson, C., 2015b. Does low socioeconomic status in early life protect against multiple sclerosis? A multinational, case-control study. *Eur J Neurol* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/ene.12830>
- Greenland, S., Morgenstern, H., 1989. Ecological Bias, Confounding, and Effect Modification. *Int. J. Epidemiol.* 18, 269–274. <https://doi.org/10.1093/ije/18.1.269>
- Grimaldi, L.M.E., Palmeri, B., Salemi, G., Giglia, G., D'Amelio, M., Grimaldi, R., Vitello, G., Ragonese, P., Savettieri, G., 2007. High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, southern Italy. *Neuroepidemiology* 28, 28–32. <https://doi.org/10.1159/000097853>
- Grønlie, S.A., Myrvoll, E., Hansen, G., Grønning, M., Mellgren, S.I., 2000. Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *J. Neurol.* 247, 129–133. <https://doi.org/10.1007/pl00007793>
- Grytten Torkildsen, N., Lie, S.A., Aarseth, J.H., Nyland, H., Myhr, K.M., 2008. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 14, 1191–8. <https://doi.org/10.1177/1352458508093890>
- Guillaume, E., Pernet, C., Dejardin, O., Launay, L., Lillini, R., Vercelli, M., Mari-Dell'Olmo, M., Fernández Fontelo, A., Borrell, C., Ribeiro, A.I., Pina, M.F. de, Mayer, A., Delpierre, C., Rachet, B., Launoy, G., 2016. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health* 70, 493–499. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205729>
- Halper, J., Burks, J.S., 1994. Care patterns in multiple sclerosis: principal care, comprehensive team care, consortium care. *NeuroRehabilitation* 4, 67–75. <https://doi.org/10.3233/NRE-1994-4203>
- Hans, F.J., Wei, L., Bereczki, D., Acuff, V., Demaro, J., Chen, J.L., Otsuka, T., Patlak, C., Fenstermacher, J., 1993. Nicotine increases microvascular blood flow and flow velocity in three groups of brain areas. *Am. J. Physiol.* 265, H2142-2150. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.265.6.H2142>
- Harding, K.E., Wardle, M., Carruthers, R., Robertson, N., Zhu, F., Kingwell, E., Tremlett, H., 2019. Socioeconomic status and disability progression in multiple sclerosis: A multinational study. *Neurology* 92, 1–10. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007190>
- Havard, S., Deguen, S., Bodin, J., Louis, K., Laurent, O., Bard, D., 2008. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc Sci Med* 67, 2007–2016. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.09.031>
- Healy, B.C., Ali, E.N., Guttmann, C.R.G., Chitnis, T., Glanz, B.I., Buckle, G., Houtchens, M., Stazzone, L., Moodie, J., Berger, A.M., Duan, Y., Bakshi, R., Khoury, S., Weiner, H., Ascherio, A., 2009. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 66, 858–864. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.122>
- Hedström, A.K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., Alfredsson, L., 2009. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 73, 696–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b59c40>
- Hedström, A.K., Olsson, T., Alfredsson, L., 2016. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler* 22, 878–883. <https://doi.org/10.1177/1352458515603798>
- Hedström, A.K., Olsson, T., Alfredsson, L., 2015. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 1352458515609794. <https://doi.org/10.1177/1352458515609794>

- Hedström, A.K., Olsson, T., Alfredsson, L., 2012. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis Journal* 18, 1334–1336. <https://doi.org/10.1177/1352458512436596>
- Hedström, A.K., Ryner, M., Fink, K., Fogdell-Hahn, A., Alfredsson, L., Olsson, T., Hillert, J., 2014. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Mult Scler* 20, 445–450. <https://doi.org/10.1177/1352458513498635>
- Hedström, A.K., Sundqvist, E., Bäärnhielm, M., Nordin, N., Hillert, J., Kockum, I., Olsson, T., Alfredsson, L., 2011. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 134, 653–64. <https://doi.org/10.1093/brain/awq371>
- Hernán, M.A., Jick, S.S., Logroscino, G., Olek, M.J., Ascherio, A., Jick, H., 2005. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 128, 1461–1465. <https://doi.org/10.1093/brain/awh471>
- Hernán, M.A., Olek, M.J., Ascherio, A., 2001. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 154, 69–74.
- Hollenbach, J.A., Oksenberg, J.R., 2015. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 64, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
- Hucke, S., Wiendl, H., Klotz, L., 2016. Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Multiple Sclerosis Journal* 22, 133–139.
- INCA, 2012. Situation cancer France 2012. INCA.
- IRDES, 2013. La couverture complémentaire santé en France dans ESPS : Données générales. IRDES. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé [WWW Document]. URL <http://www.irdes.fr/EspaceEnseignement/ChiffresGraphiques/CouvertureComplementaire/DonneesGnles.html>
- Jafari, N., Hintzen, R.Q., 2011. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences, European Charcot Foundation Symposium A Reappraisal of Nutrition and Environment in Multiple Sclerosis European Charcot Foundation Symposium* 311, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.008>
- Kamphuis, C.B., Turrell, G., Giskes, K., Mackenbach, J.P., van Lenthe, F.J., 2012. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. *BMC Public Health* 12, 1.
- Kannel, W.B., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J., 1987. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am. Heart J.* 113, 1006–1010.
- Karvonen, M., Tuomilehto, J., Pitkäniemi, J., Naukkarinen, A., Saikku, P., 1994. Importance of smoking for Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Int J Epidemiol* 23, 1315–1321.
- Kavak, K.S., Teter, B.E., Hagemeyer, J., Zakalik, K., Weinstock-Guttman, B., Consortium, on behalf of the N.Y.S.M.S., Edwards, K., Goodman, A., Gottesman, M., Herbert, J., Kister, I., Jubelt, B., Coyle, P., Krupp, L., Lenihan, M., Gerber, A., Perel, A., Zivadinov, R., Granger, C., 2015. Higher weight in adolescence and young adulthood is associated with an earlier age at multiple sclerosis onset. *Mult Scler* 21, 858–865. <https://doi.org/10.1177/1352458514555787>
- Keita, A.D., Judd, S.E., Howard, V.J., Carson, A.P., Ard, J.D., Fernandez, J.R., 2014. Associations of neighborhood area level deprivation with the metabolic syndrome and inflammation among middle- and older- age adults. *BMC Public Health* 14, 13–19. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1319>
- Kelly, S.B., Chaila, E., Kinsella, K., Duggan, M., McGuigan, C., Tubridy, N., Hutchinson, M., 2011. Multiple sclerosis, from referral to confirmed diagnosis: an audit of clinical practice. *Mult Scler* 17, 1017–1021. <https://doi.org/10.1177/1352458511403643>

- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakan, H., Yosef, N., Linker, R.A., Muller, D.N., Hafler, D.A., 2013. Sodium Chloride Drives Autoimmune Disease by the Induction of Pathogenic Th17 Cells. *Nature* 496, 518–522. <https://doi.org/10.1038/nature11868>
- Knighton, A.J., 2018. Is a Patient's Current Address of Record a Reasonable Measure of Neighborhood Deprivation Exposure? A Case for the Use of Point in Time Measures of Residence in Clinical Care. *Health Equity* 2, 62–69. <https://doi.org/10.1089/heap.2017.0005>
- Krieger, N., 2005. Embodiment: a conceptual glossary for epidemiology. *Journal of Epidemiology and Community Health* 59, 350. <https://doi.org/10.1136/jech.2004.024562>
- Krieger, N., 1992. Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *Am J Public Health* 82, 703–710.
- Kuh, D., Shlomo, Y.B., 2004. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. OUP Oxford.
- Kurtzke, J.F., Page, W.F., 1997. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans VII. Risk factors for MS. *Neurology* 48, 204–213.
- Kvistad, S.S., Myhr, K.-M., Holmøy, T., Šaltytė Benth, J., Wergeland, S., Beiske, A.G., Bjerve, K.S., Hovdal, H., Lilleås, F., Midgard, R., Pedersen, T., Bakke, S.J., Michelsen, A.E., Aukrust, P., Ueland, T., Sagen, J.V., Torkildsen, Ø., 2015. Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 288, 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.09.008>
- Lamy, S., Molinié, F., Daubisse-Marliac, L., Cowppli-Bony, A., Ayrault-Piault, S., Fournier, E., Woronoff, A.-S., Delpierre, C., Grosclaude, P., 2019. Using ecological socioeconomic position (SEP) measures to deal with sample bias introduced by incomplete individual-level measures: inequalities in breast cancer stage at diagnosis as an example. *BMC Public Health* 19, 857. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7220-4>
- Landfeldt, E., Castelo-Branco, A., Svedbom, A., Löfroth, E., Kavaliunas, A., Hillert, J., 2018. The long-term impact of multiple sclerosis on the risk of divorce. *Mult Scler Relat Disord* 24, 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.002>
- Le Page, E., Veillard, D., Laplaud, D.A., Hamonic, S., Wardi, R., Lebrun, C., Zagnoli, F., Wiertlewski, S., Deburghgraeve, V., Coustans, M., others, 2015. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 386, 974–981.
- Leibowitz, U., Antonovsky, A., Medalie, J.M., Smith, H.A., Halpern, L., Alter, M., 1966. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 29, 60–68. <https://doi.org/10.1136/jnnp.29.1.60>
- Leijser, L.M., Siddiqi, A., Miller, S.P., 2018. Imaging Evidence of the Effect of Socio-Economic Status on Brain Structure and Development. *Semin Pediatr Neurol* 27, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.03.004>
- Leray, E., Vukusic, S., Debouverie, M., Clanet, M., Brochet, B., de Sèze, J., Zéphir, H., Defer, G., Lebrun-Frenay, C., Moreau, T., Clavelou, P., Pelletier, J., Berger, E., Cabre, P., Camdessanché, J.-P., Kalson-Ray, S., Confavreux, C., Edan, G., 2015. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS ONE* 10, e0132033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132033>
- Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., Edan, G., 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 133, 1900–1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awq076>
- Lorscheider, J., Buzzard, K., Jokubaitis, V., Spelman, T., Havrdova, E., Horakova, D., Trojano, M., Izquierdo, G., Girard, M., Duquette, P., Prat, A., Lugaresi, A., Grand'Maison, F.,

- Grammond, P., Hupperts, R., Alroughani, R., Sola, P., Boz, C., Pucci, E., Lechner-Scott, J., Bergamaschi, R., Oreja-Guevara, C., Iuliano, G., Van Pesch, V., Granella, F., Ramo-Tello, C., Spitaleri, D., Petersen, T., Slee, M., Verheul, F., Ampapa, R., Amato, M.P., McCombe, P., Vucic, S., Sánchez Menoyo, J.L., Cristiano, E., Barnett, M.H., Hodgkinson, S., Olascoaga, J., Saladino, M.L., Gray, O., Shaw, C., Moore, F., Butzkueven, H., Kalincik, T., MSBase Study Group, 2016. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 139, 2395–2405. <https://doi.org/10.1093/brain/aww173>
- Loucks, E.B., Lynch, J.W., Pilote, L., Fuhrer, R., Almeida, N.D., Richard, H., Agha, G., Murabito, J.M., Benjamin, E.J., 2009. Life-Course Socioeconomic Position and Incidence of Coronary Heart Disease: The Framingham Offspring Study. *American Journal of Epidemiology* 169, 829–836. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn403>
- Lublin, F.D., 2014. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology* 72, 1–5. <https://doi.org/10.1159/000367614>
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., others, 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology* 46, 907–911.
- Lugli, E.B., Correia, R.E.S.M., Fischer, R., Lundberg, K., Bracke, K.R., Montgomery, A.B., Kessler, B.M., Brusselle, G.G., Venables, P.J., 2015. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 17, 9. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0520-x>
- Mackenbach, J.P., Stirbu, I., Roskam, A.J., Schaap, M.M., Menvielle, G., Leinsalu, M., Kunst, A.E., Health, E.U.W.G. on S.I. in, 2008. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med* 358, 2468–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0707519>
- Mackenbach, J.P., Stronks, K., 2004. The development of a strategy for tackling health inequalities in the Netherlands. *Int J Equity Health* 3, 11. <https://doi.org/10.1186/1475-9276-3-11>
- Magalhaes, S., Pugliatti, M., Casetta, I., Drulovic, J., Granieri, E., Holmøy, T., Kampman, M.T., Landtblom, A.-M., Lauer, K., Myhr, K.-M., Parpinel, M., Pekmezovic, T., Riise, T., Wolfson, D., Zhu, B., Wolfson, C., 2015. The EnvIMS Study: Design and Methodology of an International Case-Control Study of Environmental Risk Factors in Multiple Sclerosis. *NED* 44, 173–181. <https://doi.org/10.1159/000381779>
- Magyari, M., Koch-Henriksen, N., Pflieger, C.C., Sørensen, P.S., 2014. Physical and social environment and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 3, 600–606. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.07.002>
- Makrygiannakis, D., Hermansson, M., Ulfgren, A.-K., Nicholas, A.P., Zendman, A.J.W., Eklund, A., Grunewald, J., Skold, C.M., Klareskog, L., Catrina, A.I., 2008. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 1488–1492. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.075192>
- Mann, S.L., Wadsworth, M.E., Colley, J.R., 1992. Accumulation of factors influencing respiratory illness in members of a national birth cohort and their offspring. *J Epidemiol Community Health* 46, 286–292. <https://doi.org/10.1136/jech.46.3.286>
- Manouchehrinia, A., Tanasescu, R., Tench, C.R., Constantinescu, C.S., 2016. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 87, 324–331. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310361>
- Manouchehrinia, A., Westerlind, H., Kingwell, E., Zhu, F., Carruthers, R., Ramanujam, R., Ban, M., Glaser, A., Sawcer, S., Tremlett, H., 2017. Age related multiple sclerosis severity score: Disability ranked by age. *Multiple Sclerosis Journal* 23, 1938–1946.
- Manouchehrinia, A., Weston, M., Tench, C.R., Britton, J., Constantinescu, C.S., 2014. Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85, 1091–1095. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307187>

- Marrie, R.A., Cutter, G., Tyry, T., Vollmer, T., Campagnolo, D., 2006. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurology* 66, 1235–1240. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208505.81912.82>
- Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., Vollmer, T., 2009. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 72, 117–124. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f>
- Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., Vollmer, T., 2008. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler* 14, 1091–1098. <https://doi.org/10.1177/1352458508092263>
- Masdonati, J., Zittoun, T., 2012. Les transitions professionnelles: Processus psychosociaux et implications pour le conseil en orientation. *L'orientation scolaire et professionnelle*. <https://doi.org/10.4000/osp.3776>
- McAlpine, D., Compston, N., 1952. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q. J. Med.* 21, 135–167.
- McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y., Wolinsky, J.S., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121–127.
- McFadden, E., Horton, M.C., Ford, H.L., Gilworth, G., McFadden, M., Tennant, A., 2012. Screening for the risk of job loss in multiple sclerosis (MS): development of an MS-specific Work Instability Scale (MS-WIS). *Mult. Scler.* 18, 862–870. <https://doi.org/10.1177/1352458511428463>
- Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M., Suissa, S., KIDSEP study group, 2007. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 130, 2589–2595. <https://doi.org/10.1093/brain/awm198>
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., Filippi, M., 2005. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology* 4, 281–288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5)
- Miller, G.E., Chen, E., Fok, A.K., Walker, H., Lim, A., Nicholls, E.F., Cole, S., Kobor, M.S., 2009. Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, 14716. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902971106>
- Miller, H., Ridley, A., Schapira, K., 1960. Multiple Sclerosis. *Br Med J* 2, 343–345.
- Minden, S.L., Frankel, D., Hadden, L., Hoaglin, D.C., 2007. Access to health care for people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 13, 547–558. <https://doi.org/10.1177/1352458506071306>
- Minden, S.L., Hoaglin, D.C., Hadden, L., Frankel, D., Robbins, T., Perloff, J., 2008. Access to and utilization of neurologists by people with multiple sclerosis. *Neurology* 70, 1141–1149. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306411.46934.ef>
- Minkler, M., Fuller-Thomson, E., Guralnik, J.M., 2006. Gradient of Disability across the Socioeconomic Spectrum in the United States. *New England Journal of Medicine* 355, 695–703. <https://doi.org/10.1056/NEJMs0444316>
- Mitrovic, B., Parkinson, J., Merrill, J.E., 1996. An in Vitro Model of Oligodendrocyte Destruction by Nitric Oxide and Its Relevance to Multiple Sclerosis. *Methods* 10, 501–513.
- Moreau Thibault; Du Pasquier Renaud, 2018. Sclérose en plaques.
- Morris, R., Carstairs, V., 1991. Which deprivation? A comparison of selected deprivation indexes. *J Public Health* 13, 318–326.
- Moszczyński, P., Zabiński, Z., Moszczyński, P., Rutowski, J., Słowiński, S., Tabarowski, Z., 2001. Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol. Lett.* 118, 121–127.

- Motl, R., McAuley, E., 2011. Association between change in physical activity and short-term disability progression in multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine* 43, 305–310. <https://doi.org/10.2340/16501977-0782>
- Munger, K., Bentzen, J., Laursen, B., Stenager, E., Koch-Henriksen, N., Sørensen, T., Baker, J., 2013. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler* 19, 1323–1329. <https://doi.org/10.1177/1352458513483889>
- Muntaner, C., Borrell, C., Benach, J., Pasarín, M.I., Fernandez, E., 2003. The associations of social class and social stratification with patterns of general and mental health in a Spanish population. *Int J Epidemiol* 32, 950–958. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg170>
- Mustard, C.A., Derksen, S., Berthelot, J.-M., Wolfson, M., 1999. Assessing ecologic proxies for household income: a comparison of household and neighbourhood level income measures in the study of population health status. *Health & Place* 5, 157–171. [https://doi.org/10.1016/S1353-8292\(99\)00008-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8292(99)00008-8)
- Nazroo, J.Y., 2003. The structuring of ethnic inequalities in health: economic position, racial discrimination, and racism. *Am J Public Health* 93, 277–284.
- Neal, R.D., Tharmanathan, P., France, B., Din, N.U., Cotton, S., Fallon-Ferguson, J., Hamilton, W., Hendry, A., Hendry, M., Lewis, R., Macleod, U., Mitchell, E.D., Pickett, M., Rai, T., Shaw, K., Stuart, N., Tørring, M.L., Wilkinson, C., Williams, B., Williams, N., Emery, J., 2015. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer* 112, S92–S107. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.48>
- Nielsen, N.M., Jørgensen, K.T., Bager, P., Stenager, E., Pedersen, B.V., Hjalgrim, H., Koch-Henriksen, N., Frisch, M., 2013. Socioeconomic Factors in Childhood and the Risk of Multiple Sclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 177, 1289–1295. <https://doi.org/10.1093/aje/kws350>
- Noyes, K., Weinstock-Guttman, B., 2013. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 19, s321–331.
- O'Connor, P.W.O., J.S. Wolinsky, K. Thangavelu, P. Truffinet, P. Rufi, L. Kappos, 2015. Reduced risk of disability progression in patients with MS treated with early vs delayed Teriflunomide 14 mg.
- Oksenberg, J.R., Baranzini, S.E., 2010. Multiple sclerosis genetics—is the glass half full, or half empty? *Nature Reviews Neurology* 6, 429–437. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.91>
- Olsson, S., 2001. Diffusion, utilisation and regional variations in the use of CT and MRI in Sweden. *Computer methods and programs in biomedicine* 66, 129–135.
- Organisation mondiale de la santé, 2009. Comblent le fossé en une génération: instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé : rapport final.
- Owens, T., Evangelou, N., Whynes, D.K., 2013. Rationing and deprivation: disease-modifying therapies for multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 14, 315–21. <https://doi.org/10.1007/s10198-012-0378-7>
- Pampalon, R., Hamel, D., Gamache, P., 2009. A comparison of individual and area-based socioeconomic data for monitoring social inequalities in health. *Health Rep* 20, 85–94.
- Pampalon, R., Hamel, D., Gamache, P., Philibert, M.D., Raymond, G., Simpson, A., 2012. An area-based material and social deprivation index for public health in Québec and Canada. *Can J Public Health* 103, S17–22.
- Pampalon, R., Hamel, D., Gamache, P., Simpson, A., Philibert, M.D., 2014. Validation of a deprivation index for public health: a complex exercise illustrated by the Quebec index. *Chronic Dis Inj Can* 34, 12–22.
- Pampel, F.C., Rogers, R.G., 2004. Socioeconomic status, smoking, and health: a test of competing theories of cumulative advantage. *J Health Soc Behav* 45, 306–321. <https://doi.org/10.1177/002214650404500305>
- Petersen, E.R., Oturai, A.B., Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sørensen, P.S., Sellebjerg, F., Søndergaard, H.B., 2018. Smoking affects the interferon beta treatment response in

- multiple sclerosis. *Neurology* 90, e593–e600. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004949>
- Petitti, D.B., Kipp, H., 1986. The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am. J. Epidemiol.* 123, 89–95.
- Philbrick, D.J., Hopkins, J.B., Hill, D.C., Alexander, J.C., Thomson, R.G., 1979. Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats. *J Toxicol Environ Health* 5, 579–592. <https://doi.org/10.1080/15287397909529770>
- Philibert, M. D., Pampalon, R., Hamel, D., Daniel, M., 2013. Associations between disability prevalence and local-area characteristics in a general community-living population. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 61, 463–474. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.05.020>
- Philibert, Mathieu D., Pampalon, R., Hamel, D., Daniel, M., 2013. Interactions between neighborhood characteristics and individual functional status in relation to disability among Québec urbanites. *Disabil Health J* 6, 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2013.02.004>
- Pierrot-Deseilligny, C., 2009. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 256, 1468–1479. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5139-x>
- Pietras, S.A., Goodman, E., 2013. Socioeconomic status gradients in inflammation in adolescence. *Psychosom Med* 75, 442–448. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31828b871a>
- Pike, J., Jones, E., Rajagopalan, K., Piercy, J., Anderson, P., 2012. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 12, 94. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-94>
- Pittas, F., Ponsonby, A.-L., Mei, I.A.F., Taylor, B.V., Blizzard, L., Groom, P., Ukoumunne, O.C., Dwyer, T., 2009. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 256, 577–585. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0120-2>
- Plantinga, L., Johansen, K., Schillinger, D., Powe, N., 2011. Lower Socioeconomic Status and Disability Among US Adults With Chronic Kidney Disease, 1999–2008. *Preventing Chronic Disease*. <https://doi.org/10.5888/pcd9.110052>
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J.S., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69, 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., Wolinsky, J.S., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol.* 58, 840–846. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
- Pornet, C., Delpierre, C., Dejardin, O., Grosclaude, P., Launay, L., Guittet, L., Lang, T., Launoy, G., 2012. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health* 66, 982–9. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200311>
- Pornet, C., Denis, B., Perrin, P., Gendre, I., Launoy, G., 2014. Predictors of adherence to repeat fecal occult blood test in a population-based colorectal cancer screening program. *Br. J. Cancer* 111, 2152–2155. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.507>
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtellotte, W.W., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13, 227–31. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>

- Potvin, L., Jones, C.M., Moquet, M.-J., Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, 2012. Réduire les inégalités sociales en santé. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Saint-Denis (Paris).
- Power, C., Matthews, S., Manor, O., 1996. Inequalities in self rated health in the 1958 birth cohort: lifetime social circumstances or social mobility? *BMJ* 313, 449–453. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7055.449>
- Probst, C., Simbayi, L.C., Parry, C.D.H., Shuper, P.A., Rehm, J., 2017. Alcohol Use, Socioeconomic Status and Risk of HIV Infections. *AIDS and Behavior* 21, 1926–1937. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1758-x>
- Pugliatti, M., Casetta, I., Drulovic, J., Granieri, E., Holmøy, T., Kampman, M.T., Landtblom, A.-M., Lauer, K., Myhr, K.-M., Parpinel, M., Pekmezovic, T., Riise, T., Zhu, B., Wolfson, C., 2012. A questionnaire for multinational case-control studies of environmental risk factors in multiple sclerosis (EnvIMS-Q). *Acta Neurol Scand* 126, 43–50. <https://doi.org/10.1111/ane.12032>
- Puolakka, E., Pahkala, K., Laitinen, T.T., Magnussen, C.G., Hutri-Kähönen, N., Männistö, S., Pälve, K.S., Tammelin, T., Tossavainen, P., Jokinen, E., Smith, K.J., Laitinen, T., Elovainio, M., Pulkki-Råback, L., Viikari, J.S.A., Raitakari, O.T., Juonala, M., 2018. Childhood socioeconomic status and lifetime health behaviors: The Young Finns Study. *Int. J. Cardiol.* 258, 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.088>
- Qian, W., Schweizer, T.A., Fischer, C.E., 2014. Impact of socioeconomic status on initial clinical presentation to a memory disorders clinic. *Int Psychogeriatr* 26, 597–603. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002299>
- Ragonese, P., Aridon, P., Salemi, G., D'Amelio, M., Savettieri, G., 2008. Mortality in multiple sclerosis: a review. *European Journal of Neurology* 15, 123–127. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02019.x>
- Ramachandran, S., Strange, R.C., Jones, P.W., Kalra, S., Nayak, D., Hawkins, C.P., 2014. Associations between onset age and disability in multiple sclerosis patients studied using MSSS and a progression model. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 3, 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.06.002>
- Ramanujam, R., Hedstrom, A.-K., Manouchehrinia, A., Alfredsson, L., Olsson, T.M., Bottai, M., Hillert, J.M., 2015. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurology* 72, 1117–1123. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1788>
- Rejdak, K., Eikelenboom, M.J., Petzold, A., Thompson, E.J., Stelmasiak, Z., Lazeron, R.H.C., Barkhof, F., Polman, C.H., Uitdehaag, B.M.J., Giovannoni, G., 2004. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology* 63, 1439–1445.
- Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A., Hémon, D., 2009. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 9, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33>
- Ribet, C., Melchior, M., Lang, T., Zins, M., Goldberg, M., Leclerc, A., 2007. [Characterisation and measurement of social position in epidemiologic studies]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 55, 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2007.04.001>
- Riise, T., Kirkeleit, J., Aarseth, J.H., Farbu, E., Midgard, R., Mygland, Å., Eikeland, R., Mørland, T.J., Telstad, W., Førland, P.T., Myhr, K.-M., 2011. Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education. *Mult. Scler.* 17, 780–787. <https://doi.org/10.1177/1352458510397686>
- Riise, T., Nortvedt, M.W., Ascherio, A., 2003. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 61, 1122–1124.
- Robbins, C.S., Dawe, D.E., Goncharova, S.I., Pouladi, M.A., Drannik, A.G., Swirski, F.K., Cox, G., Stämpfli, M.R., 2004. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 30, 202–211. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2003-0259OC>

- Roddam, H., Rog, D., Janssen, J., Wilson, N., Cross, L., Olajide, O., Dey, P., 2019. Inequalities in access to health and social care among adults with multiple sclerosis: A scoping review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 28, 290–304. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.043>
- Romon, I., Rey, G., Mandereau-Bruno, L., Weill, A., Jouglu, E., Eschwège, E., Simon, D., Druet, C., Fagot-Campagna, A., 2014. The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes—the 2001-2006 ENTRED cohort. *Diabet. Med.* 31, 946–953. <https://doi.org/10.1111/dme.12435>
- Roudbari, S.A., Ansar, M.M., Yousefzad, A., 2013. Smoking as a risk factor for development of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A study in IRAN, Guilan. *Journal of the Neurological Sciences* 330, 52–55. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.04.003>
- Russell, W.R., 1971. Multiple sclerosis: occupation and social group at onset. *The Lancet* 298, 832–834.
- Salter, A.R., Cutter, G.R., Tyry, T., Marrie, R.A., Vollmer, T., 2010. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 26, 493–500. <https://doi.org/10.1185/03007990903500649>
- Santé publique France, 2018. Rapport outils elaborés cadre programme inegalites sociales sante 2013-2015.
- Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D.S., Ashton, R., Ebers, G.C., 2013. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81, 184–92. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3388>
- Scalfari, Antonio, Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D.S., Ashton, R., Ebers, G.C., 2013a. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81, 184–192. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3388>
- Scalfari, A., Lederer, C., Daumer, M., Nicholas, R., Ebers, G., Muraro, P., 2016. The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 22, 1750–1758. <https://doi.org/10.1177/1352458516630396>
- Scalfari, Antonio, Neuhaus, A., Daumer, M., Deluca, G.C., Muraro, P.A., Ebers, G.C., 2013b. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 70, 214–222. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.599>
- Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Ebers, G.C., Muraro, P.A., 2011. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 77, 1246–1252.
- Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Muraro, P.A., Ebers, G.C., 2014. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 85, 67–75. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304333>
- Schmitz, N., Nitka, D., Garipey, G., Malla, A., Wang, J., Boyer, R., Messier, L., Strychar, I., Lesage, A., 2009. Association Between Neighborhood-Level Deprivation and Disability in a Community Sample of People With Diabetes. *Diabetes Care* 32, 1998–2004. <https://doi.org/10.2337/dc09-0838>
- Schumacher, G.A., Beebe, G., Kibler, R.F., Kurland, L.T., Kurtzke, J.F., Mcdowell, F., Nagler, B., Sibley, W.A., Tourtellotte, W.W., Willmon, T.L., 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. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 122, 552–568. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x>
- Scolding, N.J., Pasquini, M., Reingold, S.C., Cohen, J.A., International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis, International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis, International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis, 2017. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain* 140, 2776–2796. <https://doi.org/10.1093/brain/awx154>
- Serafini, B., Rosicarelli, B., Franciotta, D., Magliozzi, R., Reynolds, R., Cinque, P., Andreoni, L., Trivedi, P., Salvetti, M., Faggioni, A., Aloisi, F., 2007. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 204, 2899–2912. <https://doi.org/10.1084/jem.20071030>

- Sharif, K., Amital, H., Shoenfeld, Y., 2018. The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth. *Autoimmunity Reviews* 17, 1069–1073. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.007>
- Sidhom, Y., Maillart, E., Tezenas du Montcel, S., Kacem, I., Lubetzki, C., Gouider, R., Papeix, C., 2017. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. *Neurology* 88, 1218–1225. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003762>
- Singh, G.K., 2003. Area deprivation and widening inequalities in US mortality, 1969–1998. *Am J Public Health* 93, 1137–1143. <https://doi.org/10.2105/ajph.93.7.1137>
- Singh-Manoux, A., 2004. Socioeconomic trajectories across the life course and health outcomes in midlife: evidence for the accumulation hypothesis? *International Journal of Epidemiology* 33, 1072–1079. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh224>
- Smith, G.D., Hart, C., Blane, D., Hole, D., 1998. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 316, 1631–1635. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7145.1631>
- Smith, K.J., Kapoor, R., Felts, P.A., 1999. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.* 9, 69–92.
- Sundström, P., Nyström, L., Hallmans, G., 2008. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 15, 579–583. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02122.x>
- Tedeholm, H., Lycke, J., Skoog, B., Lisovskaja, V., Hillert, J., Dahle, C., Fagius, J., Fredrikson, S., Landtblom, A.-M., Malmeström, C., Martin, C., Piehl, F., Runmarker, B., Stawiarz, L., Vrethem, M., Nerman, O., Andersen, O., 2013. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler* 19, 765–774. <https://doi.org/10.1177/1352458512463764>
- Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 17, 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Tintore, M., Otero-Romero, S., Río, J., Arrambide, G., Pujal, B., Tur, C., Galán, I., Comabella, M., Nos, C., Arévalo, M.J., Vidal-Jordana, A., Castelló, J., Rodríguez-Acevedo, B., Midaglia, L., Mitjana, R., Auger, C., Sastre-Garriga, J., Rovira, À., Montalban, X., 2016. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology* 87, 1368–1374. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003144>
- Touraine, M., 2014. Health inequalities and France's national health strategy. *Lancet* 383, 1101–1102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60423-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60423-2)
- Touraine, M., Gröhe, H., Coffie, R.G., Sathasivam, S., Juan, M., Louardi, E.H., Seck, A.C., 2014. Universal health coverage and the post-2015 agenda. *Lancet* 384, 1161–1162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61419-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61419-7)
- Townsend, P., 1987. Deprivation. *Journal of Social Policy* 16, 125. <https://doi.org/10.1017/S0047279400020341>
- Tracy, R.P., Psaty, B.M., Macy, E., Bovill, E.G., Cushman, M., Cornell, E.S., Kuller, L.H., 1997. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 2167–2176.
- Treadaway, K., Cutter, G., Salter, A., Lynch, S., Simsarian, J., Corboy, J., Jeffery, D., Cohen, B., Mankowski, K., Guarnaccia, J., Schaeffer, L., Kanter, R., Brandes, D., Kaufman, C., Duncan, D., Marder, E., Allen, A., Harney, J., Cooper, J., Woo, D., Stüve, O., Racke,

- M., Frohman, E.M., 2009. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 256, 568–576. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0096-y>
- Tron, L., Belot, A., Fauvernier, M., Remontet, L., Bossard, N., Launay, L., Bryere, J., Monnereau, A., Dejardin, O., Launoy, G., French Network of Cancer Registries (FRANCIM), 2019. Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites: An analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) data. *Int. J. Cancer* 144, 1262–1274. <https://doi.org/10.1002/ijc.31951>
- Tuppini, P., Ricci-Renaud, P., de Peretti, C., Fagot-Campagna, A., Gastaldi-Menager, C., Danchin, N., Alla, F., Allemand, H., 2013. Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Arch Cardiovasc Dis* 106, 274–286. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.02.005>
- Turrell, G., Mathers, C., 2001. Socioeconomic inequalities in all-cause and specific-cause mortality in Australia: 1985-1987 and 1995-1997. *Int J Epidemiol* 30, 231–239. <https://doi.org/10.1093/ije/30.2.231>
- Vallée, J., 2017. The daycourse of place. *Soc Sci Med* 194, 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.09.033>
- van Ham, M., Manley, D., 2012. Neighbourhood Effects Research at a Crossroads. Ten Challenges for Future Research Introduction. *Environ Plan A* 44, 2787–2793. <https://doi.org/10.1068/a45439>
- van Ham, M., Tammaru, T., de Vuijst, E., Zwiers, M., n.d. Spatial Segregation and Socio-Economic Mobility in European Cities 23.
- Visscher, B.R., Clark, V.A., Detels, R., Malmgren, R.M., Valdiviezo, N.L., Dudley, J.P., 1981. Two populations with multiple sclerosis. *Journal of neurology* 225, 237–249.
- Vukusic, S., Casey, R., Rollot, F., Brochet, B., Pelletier, J., Laplaud, D.-A., De Sèze, J., Cotton, F., Moreau, T., Stankoff, B., Fontaine, B., Guillemin, F., Debouverie, M., Clanet, M., 2018. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult. Scler.* 1–5. <https://doi.org/10.1177/1352458518815602>
- Vukusic, S., Confavreux, C., 2010. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale, Maladies démyélinisantes du système nerveux* 39, 359–362. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.11.008>
- Vukusic, S., Van Bockstael, V., Gosselin, S., Confavreux, C., 2007. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 707–709. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.101196>
- Walther, E.U., Hohlfeld, R., 1999. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 53, 1622–1627.
- Weir, N.U., Gunkel, A., McDowall, M., Dennis, M.S., 2005. Study of the relationship between social deprivation and outcome after stroke. *Stroke* 36, 815–819. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000157597.59649.b5>
- Wendel-Haga, M., Celius, E.G., 2017. Is the hygiene hypothesis relevant for the risk of multiple sclerosis? *Acta Neurologica Scandinavica* 136, 26–30. <https://doi.org/10.1111/ane.12844>
- Wesnes, K., Riise, T., Casetta, I., Drulovic, J., Granieri, E., Holmøy, T., Kampman, M.T., Landt-blom, A.-M., Lauer, K., Lossius, A., Magalhaes, S., Pekmezovic, T., Bjørnevik, K., Wolfson, C., Pugliatti, M., Myhr, K.-M., 2015. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult Scler* 21, 388–395. <https://doi.org/10.1177/1352458514546785>
- Wheeler, K.M., Antoniou, T., Gardner, S., Light, L., Grewal, R., Globerman, J., Husbands, W., Burchell, A.N., OHTN Cohort Study Team, 2017. Sociodemographic and Health Profile of Heterosexual Men Living With HIV in Ontario, Canada. *Am J Mens Health* 11, 855–862. <https://doi.org/10.1177/1557988317696639>

- Wicks, C.R., Ward, K., Stroud, A., Tennant, A., Ford, H.L., 2016. Multiple sclerosis and employment: Associations of psychological factors and work instability. *J Rehabil Med* 48, 799–805. <https://doi.org/10.2340/16501977-2142>
- Wijnands, J.M.A., Ekuma, O., Kingwell, E., Zhu, F., Zhao, Y., Fisk, J.D., Evans, C., Tremlett, H., Marrie, R.A., 2019. MRI utilization during the diagnostic and post-diagnostic phases in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 28, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.030>
- Willems, S., De Maesschalck, S., Deveugele, M., Derese, A., De Maeseneer, J., 2005. Socio-economic status of the patient and doctor–patient communication: does it make a difference? *Patient Education and Counseling* 56, 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.02.011>
- Willer, C.J., Dymont, D.A., Risch, N.J., Sadovnick, A.D., Ebers, G.C., Group, C.C.S., others, 2003. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, 12877–12882.
- Williams, M.J., Johnson, K., Trezn, H.M., Korner, S., Halpern, R., Park, Y., Herrera, V., 2018. Adherence, persistence, and discontinuation among Hispanic and African American patients with multiple sclerosis treated with fingolimod or glatiramer acetate. *Curr Med Res Opin* 34, 107–115. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1374937>
- World Health Organization(Who), 2016. Guideline. World Health Organization, Place of publication not identified.
- Zeitlin, J., Combiér, E., Levailant, M., Lasbeur, L., Pilkington, H., Charreire, H., Rivera, L., 2011. Neighbourhood socio-economic characteristics and the risk of preterm birth for migrant and non-migrant women: a study in a French district. *Paediatr Perinat Epidemiol* 25, 347–356. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01201.x>
- Zhou, Y., Simpson, S., Holloway, A.F., Charlesworth, J., Mei, I. van der, Taylor, B.V., 2014. The potential role of epigenetic modifications in the heritability of multiple sclerosis. *Mult Scler* 20, 135–140. <https://doi.org/10.1177/1352458514520911>
- Ziemssen, T., De Stefano, N., Pia Sormani, M., Van Wijmeersch, B., Wiendl, H., Kieseier, B.C., 2015. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 4, 460–469. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.07.007>
- Zilber, N., Kahana, E., 1996. Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta Neurologica Scandinavica* 94, 395–403. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00051.x>
- Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Hashmi, K., Abdelrahman, N., Stosic, M., Dwyer, M., Hussein, S., Durfee, J., Ramanathan, M., 2009. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 73, 504–510. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b2a706>

TITRE
DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET SCLÉROSE EN PLAQUES : INFLUENCE SUR L'ÉVOLUTION ET LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Résumé

L'objectif de la thèse était d'étudier l'influence des déterminants socio-économiques dans l'évolution et la prise en charge thérapeutique de la Sclérose en Plaques (SEP). **Dans une 1^{ère} partie**, nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'identifier l'association entre les déterminants socio-économiques et risque de développer une SEP. Les études les plus récentes, de bon niveau méthodologique, sur de grandes cohortes de patients mettent en avant qu'un faible niveau socio-économique serait associé à un risque plus élevé de développer une SEP. **Dans une 2^{ème} partie**, nous avons étudié l'influence des déterminants socio-économiques sur le risque d'atteindre des niveaux de handicap modérés (EDSS 4) et sévères (EDSS 6) chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) et secondairement progressive (SEP-SP), inclus dans les bases de données de 3 centres expert SEP de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP), Caen, Rouen et Lille (N=3641). Comme indicateur du niveau socio-économique, nous avons utilisé l'EDI, un indice agrégé et écologique de défavorisation socio-économique. Le risque d'atteindre un EDSS 4 ou un EDSS 6 était significativement plus important chez les patients les plus défavorisés socio-économiquement (EDI-quintile 5) que chez les patients les plus favorisés (EDI-quintile 1) ; Hazard Ratio ajusté HRa=1.37 [1.15-1.64] pour le risque d'atteindre un EDSS 4 et HRa=1.42 [1.13-1.75] celui d'atteindre un EDSS 6.

Enfin, **dans une 3^{ème} partie**, nous avons étudié l'influence des déterminants socio-économiques approchés par l'EDI sur la prise en charge thérapeutique et plus spécifiquement l'accès aux traitements de fond (DMT), en prenant en considération l'accès au 1^{er} DMT des patients SEP-RR et -SP inclus dans les bases de données des 3 mêmes centres de l'OFSEP (N=3293) puis l'accès aux DMT de 2^{nde} ligne (Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Natalizumab, et Fingolimod) des patients SEP-RR de la base de donnée régionale de la Normandie Occidentale (N=733). D'après nos résultats il semble que les déterminants socio-économiques n'influencent pas l'accès aux 1^{er} DMT. Cependant nous avons montré une influence des déterminants socio-économiques sur l'accès aux DMT de 2^{nde} ligne. En effet, partir de 5 ans d'exposition à un 1^{er} DMT, la probabilité de recevoir un DM de 2^{nde} ligne est 3 fois plus élevée pour les patients socio-économiquement les plus favorisés (EDI-quintile 1) comparé aux patients avec des EDI plus élevés (EDI-quintiles 2 à 5) HRa=3.14 [1.72-5.72]. Nous avons mis en évidence que les déterminants socio-économiques influençant plusieurs moments clés de l'évolution de la maladie et de la prise en charge thérapeutiques des patients SEP. Ces observations devraient encourager les neurologues et les équipes paramédicales à prendre des dispositions afin d'améliorer la prise en charge des patients socio-économiquement vulnérables en cherchant à réduire l'impact de ces inégalités sociales de santé (ISS) sur l'évolution de la SEP et l'accès aux soins.

TITLE
SOCIO-ECONOMIC DETERMINANTS AND MULTIPLE SCLEROSIS : INFLUENCE ON THE EVOLUTION AND THERAPEUTIC HEALTH CARE.

Summary

The general objective of the thesis was to study the influence of socio-economic determinants in Multiple Sclerosis (MS) evolution and therapeutic health care. **In a 1st part**, we performed a review of the literature, to identify the association between socio-economic determinants and MS risk. The most recent studies performed with solid methodology on large cohort show that low socio-economic status seems to be associated with a higher risk of Multiple Sclerosis. **In a 2nd part**, we assessed the influence of socioeconomic deprivation on the risk to reach a moderate disability level (EDSS 4) and a severe disability level (EDSS 6) in RR-MS and SP-MS patients included in the databases of 3 MS expert centres (Caen, Rouen, Lille) of the French Observatory for MS (OFSEP) (N=3641). The EDI (European Deprivation Index), an ecological and aggregated indicator was used as an indicator of socio-economic level. The risk of reaching EDSS 4 and EDSS 6 for more socioeconomically deprived patients (EDI Q5) was independently higher than in the less socioeconomically deprived patients (EDI Q1), adjusted Hazard Ratio HRa=1.37 [1.15-1.64] to reach EDSS 4 and HRa=1.42 [1.13-1.75] to reach EDSS 6. Finally, **in a 3rd part**, we studied the influence of socio-economic determinants approached by the EDI on therapeutic health care, and specifically on the access to disease modifying treatments (DMT), taking into consideration the access to first DMT in RR-MS and SP-MS patients included in databases of the 3 same OFSEP centres (N=3293), then on the access to 2nd line DMT (Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Natalizumab, and Fingolimod) in RR-MS patients, included in the regional database of Western-Normandy (N=733). According our results, socio-economic determinants do not seem to influence the access to a 1st DMT. However, we showed an influence of socio-economic determinants on the access to 2nd line DMT. Indeed, after 5 years from initiation of a first DMT the risk of accessing a 2nd line DMT is 3 times higher for patients with lower deprivation indices (1st quintile of EDI) HRa= 3.14 95%CI [1.72-5.72] compared to patients with higher values (EDI quintiles 2 to 5). We highlighted that socio-economic determinants influenced many key moments in evolution and therapeutic health care of MS patients. These observations encourage neurologist and paramedical team to take every provision to improve health care of socio-economically vulnerable MS patients and keep working to reduce social inequalities of health on evolution and access to care in MS.

Mots-clés : Épidémiologie ; Sclérose en Plaques ; Déterminants socio-économiques ; Risque de Sclérose en Plaques, Risque de handicap, Prise en charge thérapeutique