

EXPERT-IEF

**Etude des données de focalisation isoélectrique (IEF)
du sérum sanguin, du liquide cérébro-spinal, et des larmes
dans le cadre d'une suspicion de sclérose en plaques**

I. Renseignements administratifs

Référence du projet	RNIPH-2021-37
Responsable du traitement de données :	GHICL - Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille Hôpital Saint Philibert 115 Rue du Grand But - BP 249 59160 LOMME Cedex
Responsable de la mise en œuvre du traitement de données :	Dr. Julien POUPART Praticien hospitalier, service de neurologie, GHICL ✉ poupart.julien@ghicl.net , ☎ 03 20 87 49 06
Responsable conjoint du traitement des données	Unité de Traitement des Signaux Biomédicaux (UTSB) Faculté de Médecine et Maïeutique (FMM) de Lille
Responsable scientifique :	Samuel BOUDET, MCU à l'UTSB ✉ samuel.boudet@univ-catholille.fr , ☎ 03 28 38 46 68
Etudiant réalisant son travail de thèse :	Farah HADDAD, Doctorante en troisième année de thèse en traitement de signaux et d'images médicaux à l'UTSB Laboratoire de rattachement : Laboratoire d'Informatique Signal et Image de la Côte d'Opale (LISIC) de l'Université du Littoral Côte d'Opale (ULCO) ✉ farah.haddad@univ-catholille.fr
Collaborateurs :	Dr. Vincent CHIEUX, Médecin biologiste, chef du laboratoire de biologie médicale, GHICL ✉ chieux.vincent@ghicl.net Fanette GRUSON, Technicien et expert IEF, laboratoire de biochimie, GHICL ✉ gruson.fannette@ghicl.net Patrick BOULET, Technicien et expert IEF, laboratoire de biochimie, GHICL ✉ boulet.patrick@ghicl.net

Déléguée à la protection des données du GHICL	Sandrine REMY ✉ contact-dpo@ghicl.net , ☎ 03 20 22 57 00
Responsable du projet au GHICL	Domitille TRISTRAM, chargée des études hors-RIPH Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation ✉ tristram.domitille@ghicl.net , ☎ 03 20 22 57 37
Comité de rédaction :	Farah HADDAD, Samuel BOUDET, Julien POUPART, Laurène NORBERCIAK, Domitille TRISTRAM, Marie DE SOLERE, Sahara GRAF
Type de projet :	Projet de Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine (RNIPH) Etude quantitative, rétrospective, monocentrique, longitudinale
Lieux de l'étude :	- Hôpital Saint Vincent de Paul, service de neurologie - Hôpital Saint Philibert, Laboratoire de Biochimie - UTSB de la FMM

Cette étude est réalisée dans le cadre de la thèse de Mme Farah HADDAD intitulée « Expert IEF : Analyse automatique des images de focalisation isoélectrique et détection des bandes oligoclonales dans le liquide cébrospinal et les larmes pour le diagnostic de la sclérose en plaques » débutée en octobre 2019, et financée par la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques pour la partie technique. La thèse sera soutenue en septembre 2022.

Unité d'accueil : Unité de Traitement des Signaux Biomédicaux (UTSB) de la Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille (FMM)

Laboratoire de rattachement : Laboratoire d'Informatique Signal et Image de la Côte d'Opale (LISIC) (laboratoire de l'Université du Littoral Côte d'Opale (ULCO))

Thèse entre 3 instituts : JUNIA – ULCO – FMM

II. Description de l'étude

1. Contexte

1.1 Rationnel :

Introduction : la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est la première cause de handicap sévère non traumatique du jeune adulte touchant approximativement 100 000 patients en France avec 5 000 nouveaux cas environ diagnostiqués chaque année (Ligue Française contre la SEP, LFSEP).

Maladie inflammatoire démyélinisante et dégénérative du système nerveux central, c'est une pathologie intrinsèquement progressive avec de multiples interactions entre les composantes inflammatoire et dégénérative. Il s'agit d'une maladie multifactorielle impliquant des facteurs dysimmuns à médiation cellulaire et humorale, ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux.

Elle se manifeste sur le plan anatomopathologique par une destruction de la gaine de myéline et une perte axonale secondaire ; sur le plan biologique, la SEP se caractérise par une sécrétion locale (intrathécale) d'immunoglobuline G (IgG) dans le liquide cérébro-spinal (LCS) : celui-ci est alors considéré comme inflammatoire. Cette synthèse intrathécale d'IgG est mise en évidence soit quantitativement par une élévation de l'index IgG (rapport de Delpech $> 0,7$) du LCS par rapport au sérum sanguin, soit qualitativement par la détection de bandes oligoclonales (BOCs) d'IgG surnuméraires dans le LCS par rapport au sérum sanguin.

Le diagnostic de SEP repose sur la mise en évidence d'une inflammation disséminée dans l'espace et dans le temps au sein du système nerveux central: la détection des IgG dans le LCS occupe désormais une place centrale dans le diagnostic de la SEP car leur seule présence est un facteur hautement prédictif d'une inflammation pérenne dans le temps [11].

Ainsi, la détection des BOCs dans le LCS est un outil de pronostic chez les patients présentant un syndrome radiologiquement isolé (SRI)¹, et un outil de diagnostic chez les patients présentant un syndrome cliniquement isolé (SCI)², pour lesquels le critère de dissémination temporelle ne serait pas encore rempli.

Focalisation isoélectrique des immunoglobulines G et détection des bandes oligoclonales

La synthèse intrathécale d'IgG est mise en évidence par la focalisation isoélectrique (IEF) : cette technique permet une séparation haute résolution des protéines selon leur point isoélectrique (pI). Concrètement, un échantillon est déposé sur gel d'agarose, puis l'influence combinée d'une importante différence de potentiel et d'un gradient de pH entraîne la migration verticale de chaque molécule de l'échantillon jusqu'à ce qu'elle arrive à un pH égal à son pI, et se focalise en formant une bande plus ou moins fine. Après la séparation par IEF, les molécules étudiées (ici, les IgG) sont transférées sur une membrane de nitrocellulose. La révélation des bandes se fait ensuite par immunoblot.

La focalisation isoélectrique (IEF) sur gel d'agarose combinée à un immunoblot des IgG est la technique recommandée par la conférence de consensus de Freedmann et al. (2005) [6] pour rechercher la synthèse locale d'IgG au sein du système nerveux central. Elle a prouvé sa supériorité dans ce domaine sur le rapport de Delpech et sur l'électrophorèse sur gel d'agarose.

¹ Patient chez qui on découvre à l'IRM fortuitement des anomalies suggérant une pathologie démyélinisante, sans symptôme clinique

² Patient chez qui on observe un premier épisode clinique suggestif de la SEP

Techniquement, neuf échantillons de LCS, ou de sérum sanguin, plus un échantillon de contrôle, sont traités simultanément. Chaque membrane d'IEF contient donc neuf profils verticaux (lanes) correspondant aux résultats d'IEF d'échantillons de neuf patients différents, plus le profil de contrôle (Figure 1). Chaque membrane est le résultat de migration d'un seul type d'échantillon : LCS ou sérum sanguin.

Pour chaque patient, il y a parallèlement un profil d'IEF de LCS et un profil d'IEF de sérum, afin de permettre la comparaison.

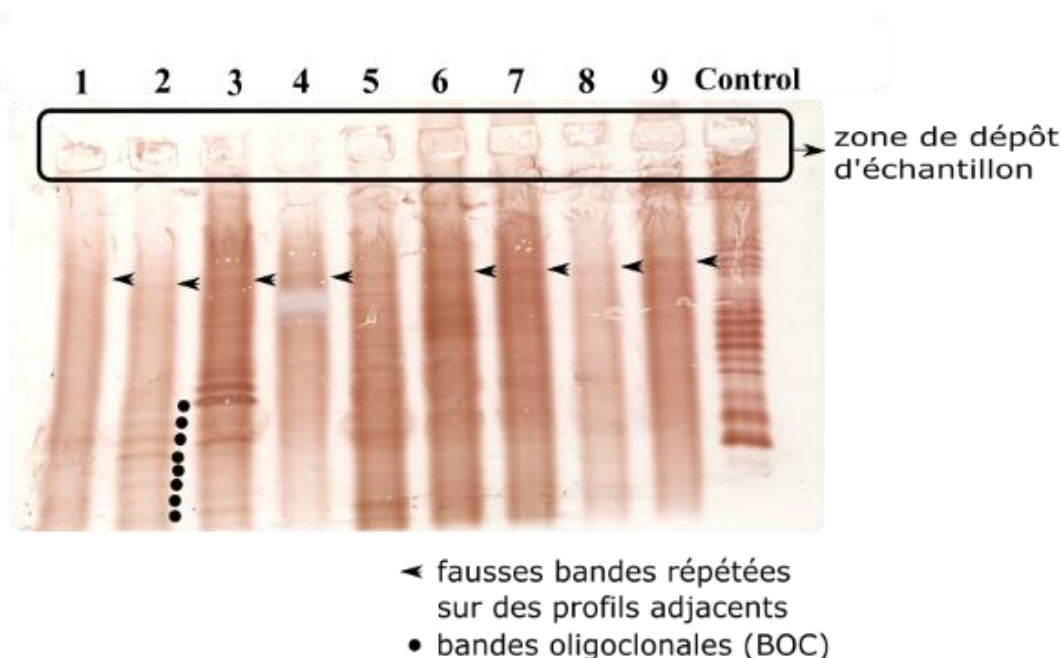


Figure 1 – Exemple d'une membrane de focalisation isoélectrique de 9 échantillons de liquide cébrospinal (LCS) (le dixième profil est un profil de contrôle). Des bandes répétées sur plusieurs profils adjacents sont des fausses bandes et doivent être rejetées lors de la détection des BOCs. Les bandes oligoclonales du profil 2 ont été annotées.

La focalisation isoélectrique des IgG des larmes : une alternative non-invasive

Pour y rechercher la présence d'IgG, le LCS est prélevé par ponction lombaire (PL) : cela représente un inconvénient majeur car c'est un acte invasif, particulièrement appréhendé par les patients et souvent responsable de douleurs. En outre, la PL est contre indiquée pour les patients ayant des troubles de coagulation. Enfin, elle n'est pas toujours réalisable en ambulatoire et nécessite alors une hospitalisation ce qui génère un surcoût économique.

Des études effectuées par nos équipes ont démontré une concordance entre le résultat d'IEF du LCS et ceux des larmes du patient recueillies d'une manière non invasive à l'aide d'un papier buvard (bandelette de Schirmer) permettant d'éviter la dilution du prélèvement et donc de minimiser le risque de faux négatifs [3, 4]. -Par la suite, Calais et al. [2] se sont intéressés à l'analyse lacrymale chez les patients SCI : sur un total de 69 patients, une concordance de 78 % a été observée entre les résultats de l'IEF du LCS et des larmes. Lebrun et al. [10] ont mesuré une concordance de 69% entre la détection des BOCs dans le LCS et celle dans les larmes chez 42 patients présentant un SRI.

Comme pour le LCS, l'analyse des larmes par IEF apparaît donc utile dans le diagnostic de la SEP. Cela représente un réel bénéfice car les larmes sont recueillies d'une manière non invasive. Ainsi, l'analyse par IEF des larmes permettrait de surseoir à la réalisation de la ponction lombaire ; cette dernière ne serait alors proposée qu'en cas de négativité de l'IEF des larmes. De plus, Le caractère non invasif du prélèvement des

larmes faciliterait aussi la réalisation d'études longitudinales et permettrait d'évaluer la reproductibilité des résultats de cette analyse au cours du temps.

L'IEF des larmes est donc intégrée au GHICL depuis plus de 10 ans dans le cadre de différentes études prospectives (protocoles LARMES-SEP, POLAR (2011-A01269-32), OBIT (2018-A00963-52)). Elle est également réalisée en routine chez les patients présentant une contre-indication formelle ou un refus de la PL.

L'analyse actuelle visuelle des profils de focalisation isoélectrique des immunoglobulines G

Les profils conjoints d'IEF LCS/sérum ou larmes/sérum sont analysés visuellement à la recherche d'au moins deux ou trois bandes fines horizontales appelées bandes oligoclonales (BOC) dans le profil IEF du LCS ou des larmes, absentes du profil d'IEF du sérum (Figure 2). L'analyse actuelle des profils d'IEF repose donc sur le comptage manuel des BOCs par les experts. Cette analyse nécessite parfois une lecture sous loupe, sous différents angles et différentes luminosités.

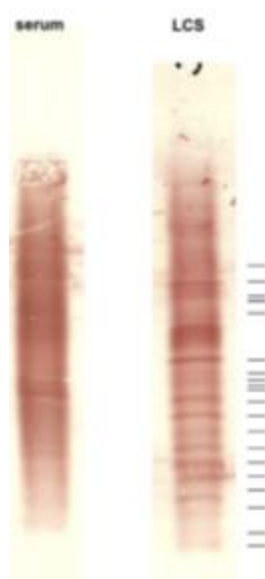


Figure 2 – Exemple de focalisation isoélectrique sur un patient dont le profil de liquide cébrospinal (LCS) est oligoclonal. Les bandes oligoclonales (BOCs) sont annotées par des tirets : elles sont présentes sur le profil du LCS et absentes du sérum.

Les profils d'IEF sont souvent contaminés par différents types de bruits récurrents et caractéristiques de l'IEF. Par exemple, une membrane d'IEF présente souvent de fausses bandes répétées sur plusieurs profils. Techniquement, pour analyser un profil donné, il est donc nécessaire de pouvoir le comparer aux autres profils de la membrane afin d'éliminer ce type d'artefacts. De plus, les larmes présentent des concentrations plus faibles en IgG et donnent souvent des profils d'IEF de faible intensité, de faible contraste avec des bandes parfois difficilement visibles à l'œil nu par rapport aux profils de LCS (Figure 3).

Par conséquent, l'analyse visuelle actuelle dépend étroitement de l'expertise du biologiste, de sa capacité à s'affranchir des différents artefacts, des distorsions et des imperfections auxquels sont sujettes les membranes d'IEF pour différencier les BOCs des artefacts et des fausses bandes. Cette tâche est d'une difficulté plus importante en présence des bandes fines dans des profils d'IEF de très faible contraste (particulièrement pour les larmes). L'analyse visuelle actuelle est ainsi faiblement reproductible et sujette à des mésinterprétations et des faux négatifs.

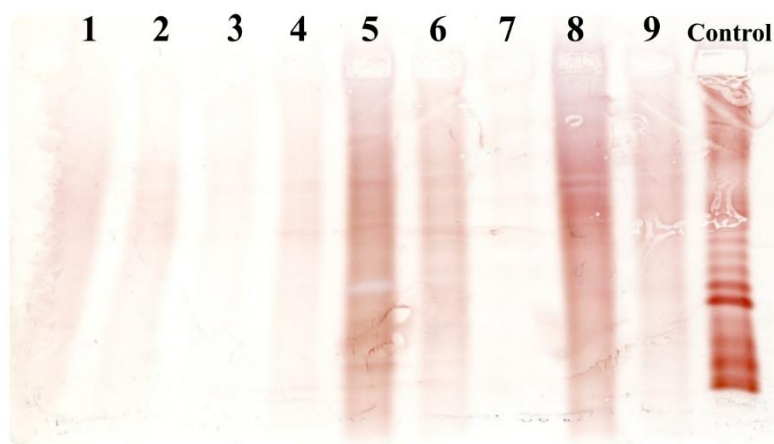


Figure 3 – Exemple d'une membrane de focalisation isoélectrique de 9 échantillons des larmes (le dixième profil est un profil de contrôle). Les profils (1, 2, 3, 4, 7) présentent un faible contraste

Importance d'un outil automatique d'analyse d'IEF et de détection des BOCs

Une analyse automatique des IEF augmenterait la reproductibilité et la fiabilité de la recherche de BOCs dans les larmes et le LCS pour le diagnostic de la SEP. Elle rendrait la détection des bandes possible même dans les profils de très faible contraste ou présentant des bandes de faible intensité pour un diagnostic précoce de la SEP et une prise en charge plus rapide. De plus, elle permettrait une quantification du nombre et de l'intensité de bandes. Nous pourrions alors tester si le nombre et/ou la somme des amplitudes des bandes mesurées par IEF peut être utilisés comme un biomarqueur de la SEP.

Une première méthode d'analyse semi-automatique des IEFs des LCS a été développée en 2016 par notre équipe [1, 5] et a donné des résultats prometteurs. Des travaux d'amélioration et d'automatisation complète ont débuté en février 2018 dans le cadre du projet d'ingénierie de recherche de Farah HADDAD au sein de l'unité de traitement de signaux biomédicaux (UTSB) de la Faculté de Médecine et de Maïeutique de Lille. Ce projet a abouti au développement d'une méthode automatique de segmentation des profils dans les images d'IEF et qui est à notre connaissance la première méthode totalement automatique adaptée à la nature bruitée, déformée des profils d'IEF.

Projet de thèse

Afin de continuer nos travaux sur le développement de la plateforme automatique, nous avons répondu à l'appel d'offre 2019 de la Ligue française contre la sclérose en plaques (LFSEP) pour financer la thèse de Farah HADDAD. Notre projet de thèse a été sélectionné par le comité médical et scientifique parmi 8 projets de recherche ambitieux visant à améliorer la prise en charge des patients atteints de la SEP. Il est subventionné par la LFSEP depuis le 1er octobre 2019 et pour les trois ans de thèse pour un montant total de 90 000 euros. Dans le cadre du projet de thèse, un article portant sur la segmentation des profils a été publié [7] et un autre article vient d'être soumis (juillet 2021) décrivant une nouvelle méthode automatique de réalignement des BOCs, étape primordiale pour leur identification automatique [8].

1.2 Justification d'intérêt public :

Nous avons pour ambition de rendre l'outil automatique d'analyse des images numériques d'IEF fiable et précis. C'est pourquoi nous avons besoin d'accéder à un nombre important de données, afin de permettre l'entraînement et l'évaluation des méthodes automatiques développées.

Nous espérons pouvoir définir si la présence, le nombre et/ou l'amplitude de bandes surnuméraires d'IgG dans le LCS et les larmes est un biomarqueur pour déterminer l'efficacité des traitements mais également un facteur prédictif de conversion vers une SEP chez les patients SRI ou SCI ne remplissant pas d'emblée les critères de MacDonald de 2017.

Par ailleurs, dans la plupart des études, la recherche des biomarqueurs moléculaires de la SEP est faite à partir des prélèvements de LCS, et nécessite donc une ponction lombaire (PL) invasive (voir [12] pour une revue des différents biomarqueurs existant pour la SEP) ; dans le cas où le lien serait démontré grâce à notre étude, de futures études interventionnelles basées sur des prélèvements longitudinaux de larmes seraient possibles dans le cadre de la SEP.

Cette étude, objet de la thèse de Mme Haddad, prépare à la mise en place d'une base de données de plus grande envergure qui nous permettra de poursuivre nos investigations afin d'acquérir de nouvelles connaissances sur la SEP, améliorer les techniques de diagnostic et de pronostic, et ainsi d'améliorer la prise en charge des patients et/ou diminuer les coûts de leur prise en charge.

2. Méthodologie

2.1 Objectif principal :

Mettre au point et évaluer les performances de l'outil d'analyse automatique des images numériques des profils de focalisation isoélectrique du liquide cébrospinal et des larmes pour la recherche de bandes oligoclonales dans le cadre du diagnostic de la sclérose en plaques, par rapport à l'analyse visuelle des experts.

2.2 Objectifs secondaires :

1. Entraîner et évaluer les algorithmes intermédiaires utilisés pour le prétraitement des images numériques de focalisation isoélectrique
2. Déterminer le lien entre la présence, le nombre, ou la somme des amplitudes de bandes mesurées par IEF, avec l'activité inflammatoire ou avec la progression de la maladie
3. Etudier la variabilité inter-expert et la comparer avec la variabilité analyse automatique-expert

2.3 Critère de jugement principal :

La performance de l'analyse automatique pour reproduire l'analyse du consensus d'experts réalisé dans le cadre du diagnostic du patient sera évaluée. Le consensus d'experts définit le résultat oligoclonal ou non des profils d'IEFs suite à l'analyse visuelle des profils. La sortie de la chaîne complète de traitement automatique sera pour chaque profil la probabilité d'être oligoclonal, probabilité qui devra être la plus en accord possible avec le résultat du consensus expert. Le critère devant être optimisé sera donc l'entropie croisée et nous utiliserons en plus les indicateurs suivants pour évaluer notre méthode : l'AUC, l'exactitude (accuracy) (en seuillant préalablement la probabilité à 0.5) et la matrice de confusion.

2.4 Critères de jugement secondaires :

- 1) Plusieurs critères pourront être définis ultérieurement, à titre d'exemple :
 - des évaluations des différentes étapes de l'algorithme par rapport à des annotations faites par des experts (ex : types d'artefacts présents, forme des bandes etc.)
 - une quantification a posteriori des jugements qualitatifs des résultats de la méthode par les experts (ex : les experts pourraient annoter si l'image après le prétraitement est meilleure qu'avant)
- 2) Nous étudierons le lien entre la présence, le nombre ou la somme des amplitudes des BOCs et :
 - le nombre de lésions T1 gado de baseline
 - l'augmentation de la charge lésionnelle sur IRM dans les 1, 2 et 5 années suivantes
 - le délai entre le prélèvement et la première poussée survenant après le prélèvement
 - le nombre de poussées dans les 1, 2 et 5 années suivantes
 - le score EDSS de baseline
 - l'évolution du score EDSS dans les 1, 2 et 5 années suivantes
- 3) Nous étudierons l'exactitude et la matrice de confusion de l'analyse individuelle d'expert en considérant que la vérité terrain (gold standard) est le résultat (oligoclonal ou non) du consensus d'experts réalisé dans le cadre du diagnostic du patient. Cette exactitude sera comparée avec l'exactitude de la méthode mesurée dans le critère principal.

2.5 Population

- Critères d'inclusion :
 - ✓ patient de plus de 18 ans
 - ✓ ne s'opposant pas à l'utilisation de ses données dans le cadre de la recherche
 - ✓ pris en charge au GHICL
 - ✓ dans le cadre d'une suspicion de sclérose en plaques
 - ✓ pour lesquels des IEFs du sérum et du LCS **OU** du sérum et des larmes ont été réalisées
 - ✓ entre 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2021.
- Critères de non inclusion :
 - ✓ patient sous tutelle ou curatelle
 - ✓ patient dont le profil d'IEF est non analysable (membrane détériorée, quantité insuffisante de protéines)
 - ✓ patient dont le dossier est incomplet (dossier complet = IEF du sérum + IEF du LCS **OU** IEF du sérum + IEF des larmes)
- Modalité de recrutement :

Les patients du GHICL répondant aux critères d'éligibilité seront identifiés par Dr. POUPART en consultant la liste du laboratoire des patients ayant eu une IEF et en analysant les courriers patients sauvegardés dans la base de données du système d'information hospitalier du GHICL.

2.6 Description de l'étude

- Type d'étude :

Étude RNIPH, rétrospective, monocentrique, longitudinale
- Déroulement de l'étude :

INCLUSION :

Chaque patient correspondant aux critères d'éligibilité recevra une note d'information par courrier lui expliquant les objectifs de l'étude et ses droits ; il disposera d'un délai de 1 mois pour s'opposer à sa participation.

RECUEIL DE DONNEES :

1. Les données sociodémographiques (âge et sexe), les données cliniques et les résultats de l'examen par IRM seront recueillis à partir du dossier médical par le Dr POUPART (les images d'IRM en elles-mêmes ne seront pas recueillies).
2. Les données biologiques par profils d'IEF seront récupérées par Dr CHIEUX auprès du laboratoire de biochimie de l'hôpital Saint Philibert du GHICL, lieu où sont réalisées les IEFs (voir CRF en annexe 2). La lecture visuelle des membranes d'IEF est réalisée au sein du laboratoire de biochimie du GHICL par les experts : Pr Gérard FORZY, Dr Vincent CHIEUX, Christophe HERLIN, Fannette GRUSON ou Patrick BOULET.

3. Chaque membrane d'IEF réalisée au GHICL contenant le profil d'un patient inclus dans l'étude sera scannée (en format Tiff ou jpg) au laboratoire de biochimie de l'hôpital Saint Philibert du GHICL par M. BOUDET et/ou Mme HADDAD. La date de l'IEF est effacée, puis l'image est enregistrée dans un dossier du réseau informatique du GHICL.

Remarque : chaque membrane contient les profils de 9 patients, indépendamment de leur inclusion dans l'étude EXPERT-IEF. Notre base de données contiendra donc les images numériques des profils de patients qui ne sont pas inclus dans l'étude. Il s'agit d'une contrainte technique : actuellement, il est impossible de les séparer.

Ces images seront stockées sans aucune donnée identifiante, ni donnée clinique. Il s'agit donc d'images anonymes, sortant du cadre du RGPD.

4. Pour chaque membrane de 9 profils, une fiche membrane est complétée sur papier par le technicien du laboratoire, compilant pour chaque profil :

FICHE MEMBRANE	- Nom du patient - Numéro de dossier - Identifiant du profil : (Date de la membrane IEF + Numéro de série de la membrane dans la journée (1 ou 2) + Numéro de piste du profil dans la membrane (1 à 9)) - Type de prélèvement (larmes ou LCS ou sérum) - Concentrations IgG, albumine (non applicables pour les larmes) - Facteur de dilution (non applicable pour les larmes et le LCS) - Résultat de l'analyse du consensus d'expert (oligoclonal/non-oligoclonal/miroir/non interprétable) réalisé dans le cadre du diagnostic par lecture visuelle du profil d'IEF - Nombre de bandes selon le consensus d'experts
----------------	---

5. Visites de suivi

Les données cliniques de chaque patient inclus sont recueillies au cours des 3 suivis ultérieurs à l'inclusion (1 an, 2 ans et 5 ans).

- Sortie d'étude :

Les patients en exprimant le souhait pourront sortir de l'étude.

2.7 Calendrier prévisionnel

- Date prévisionnelle de mise en œuvre : Janvier 2022 ³
- Durée de l'étude :
 - Durée de la période d'inclusion : Janvier 2014 – 31 décembre 2021
 - Durée de la période du recueil de données : jusqu'en juin 2022
 - Durée d'analyse statistique : 2 mois

³ Après validation de l'étude par le CIER

3. Analyse statistique

3.1 Nombre de sujets :

Ce recueil se veut exhaustif. La base de données obtenue sera divisée en deux parties :

- 60% des données seront utilisés pour l'entraînement de la méthode automatique
- 20% des données seront utilisés pour régler les hyperparamètres et comparer différentes méthodes
- 20% des données seront utilisés pour l'évaluation finale

Plus le nombre de sujets sera important, plus la méthode sera performante et l'évaluation sera précise. Selon nos estimations, environ 40 patients par an correspondent actuellement aux critères d'éligibilité.

3.2 Responsable des analyses :

- ☐ DRCI
- ☒ Responsable de la mise en œuvre du traitement des données
- ☐ Autre, précisez :

3.3 Plan d'analyse statistique :

Le développement des modèles et les analyses statistiques seront réalisés par les chercheurs de la FMM (Samuel BOUDET, Farah HADDAD) à l'aide des logiciels Matlab, Excel et Tensorflow, ainsi que le langage Python.

La méthode automatique de détection de BOCs sera basée sur des algorithmes de traitement d'images et de signal, un système expert ou/et du deep learning.

Pour la création du modèle automatique ayant pour objectif de reproduire l'expertise humaine (indépendamment des autres données cliniques), la base de données sera divisée en 3 parties aléatoirement :

- 60% pour l'entraînement
- 20% pour la validation
- 20% pour l'évaluation finale

Cette division se fait par patient (et non par profil). Les données de validation seront utilisées pour arrêter l'apprentissage, pour régler les hyperparamètres et pour comparer les différentes méthodes. Les données d'évaluation ne seront utilisées qu'à la toute fin, une fois que le meilleur modèle sera établi de manière définitive ; elles permettront d'évaluer le modèle sur des données non analysées jusque-là. Cette même décomposition sera utilisée pour répondre à l'objectif principal et à l'objectif secondaire n°1.

Pour répondre à l'objectif secondaire n°2, toutes les données seront utilisées.

La présence de BOCs (P) est une variable binaire, le nombre des BOCS (N) et la somme des amplitudes (SA) des BOCS sont des variables quantitatives.

Les variables nombre de lésions Gado de baseline, l'EDSS de baseline et l'évolution de l'EDSS à T+n sont des données quantitatives non censurées. (Pour l'évolution de l'EDSS à T+n, l'EDSS peut éventuellement évoluer dans les deux sens, et donc les patients avec des données de suivi manquantes sont rejetés.) Nous utiliserons la corrélation de Spearman pour déterminer s'il existe un lien entre chacune de ces variables et N et SA, et un test de Mann-Whitney pour savoir s'il y a un lien avec P.

Les variables nombre de poussées à T+n, augmentation de la charge lésionnelle à T+n et le délai entre le prélèvement et la première poussée sont des données quantitatives censurées à gauche. Nous utiliserons le tau de kendall pour données censurées [9] pour déterminer s'il existe un lien entre chacune de ces variables et P, N et SA.

Les liens à T+5 ans ne seront étudiés que s'il y a déjà des liens à T+2 ans. Les liens à T+2 ans ne seront étudiés que s'il y a un lien à T+1 an. Un correcteur FDR (False Discovery Rate) sera utilisé pour prendre en compte le nombre de tests utilisé.

Pour répondre à l'objectif secondaire n°3, seules les données tests seront utilisées. Un test de comparaison des exactitudes (un expert vs méthode automatique) sera effectué à l'aide d'un test des signes, la vérité terrain étant le résultat (oligoclonal ou non) du consensus d'experts réalisé dans le cadre du diagnostic du patient. Un test de comparaison sera effectué par expert. Au moins deux experts seront étudiés.

4. Impact

4.1 Bénéfices, risques et contraintes pour le participant :

- | | | |
|------------------------|------------------------------|---|
| • <u>Bénéfices :</u> | ☐ Oui | ☒ Non |
| • <u>Risques :</u> | ☐ Oui | ☒ Non |
| • <u>Contraintes :</u> | ☐ Oui | ☒ Non |

4.2 Résultats attendus :

- Mise au point des premières méthodes automatiques d'analyse d'IEF et de détection de BOCs au moins aussi efficaces qu'une analyse visuelle par un expert.
- Avoir des résultats préliminaires pour savoir si les IEFs analysées automatiquement de LCS, ou idéalement de larmes, peuvent être utilisées comme biomarqueur pour la SEP.

Par la suite, nous envisageons la création d'un entrepôt de données de santé reprenant les mêmes données car le bénéfice attendu à terme est collectif :

- L'utilisation systématique de la plateforme automatique développée permettra d'affiner la détection des BOCs grâce à des algorithmes plus reproductibles et plus fiables que l'analyse visuelle actuelle. Cela permettrait de limiter le nombre de faux positifs, de faux négatifs, d'avoir un diagnostic plus précoce et donc l'instauration d'un traitement plus rapide, à l'origine d'une réduction du risque de nouvelles poussées et d'aggravation du handicap inhérent à chaque poussée.
- Ce projet évaluera l'intérêt de l'utilisation des profils des larmes avec analyse automatique dans le diagnostic de la SEP.
- À terme, l'utilisation massive de l'interface permettra d'établir des standards d'analyse des larmes qui assureront la limitation du nombre de ponctions lombaires qui ne seront plus proposées systématiquement.

4.3 Diffusion, communication, publication de l'étude :

Cette étude est l'objet de la thèse de sciences de Mme. Farah HADDAD qui sera soutenue en septembre 2022; elle fera ensuite l'objet d'articles scientifiques.

Par ailleurs, cette étude sera affichée sur le site web du GHICL, dans la rubrique « CHERCHER et INNOVER », puis « NOS PROTOCOLES DE RECHERCHE » (<https://www.ghicl.fr/recherche/recherche-clinique>).

III. Traitements des données

1. Origine et nature des données

1.1 Catégories d'informations recueillies

Cf. Catalogue des variables en annexe 2.

1.2 Source des données utilisées :

- ☒ Dossiers médicaux (données cliniques, résultats d'IRM, données biologiques)
- ☐ PMSI du GHICL (extraction du DIM)
- ☐ SNDS (Système national des Données de santé)
- ☐ ATIH (Agence Technique de l'information sur l'hospitalisation)
- ☒ Autres données : fiches membranes, images numériques des membranes obtenues par scanner

1.3 Mode de traitement des données :

- ☐ Papier
- ☒ Électronique : EXCEL, logiciel du scanner, PAINT
- ☒ Autre : images tiff/jpg

2. Codage

2.1 Codage participant : numéro d'inclusion + 2 initiales

2.2 Table de correspondance :

La table de correspondance (ou table de concordance) numérique, indépendante de la base de données, sera créée par Dr. Julien POUPART responsable de la mise en œuvre du traitement de données de cette étude, et accessible également au Dr. Vincent CHIEUX. Elle sera hébergée exclusivement sur le système informatique sécurisé du GHICL. Elle sera protégée par un mot de passe sécurisé (12 caractères avec majuscules, minuscules, chiffres, caractères spéciaux), et accessible uniquement par les collaborateurs autorisés.

3. Stockage des données :

La mise en œuvre de cette étude nécessite dans un premier temps la création de trois bases de données pseudonymisées intermédiaires distinctes, créées exclusivement pour l'étude.

Elles seront hébergées exclusivement sur le système informatique sécurisé du GHICL, protégées par un mot de passe sécurisé, et accessibles uniquement par les collaborateurs autorisés. Seules les personnes autorisées y auront accès.

Ces bases de données de l'étude seront la propriété du promoteur (GHICL) :

Base de données 1 (format EXCEL) créée et maintenue à jour par Dr POUPART à partir des dossiers médicaux:

- Données cliniques,
- Données d'imageries (IRM)

Base de données 2 (format EXCEL) créée et maintenue à jour par Dr CHIEUX, à partir des fiches membranes :

- Données biologiques d'IEF.

Une fois les fiches membranes saisies, un contrôle de cohérence sur l'intégralité de la base de données pseudonymisée sera effectué par F. HADDAD et S. BOUDET. Un membre du laboratoire de biochimie effectuera les investigations nécessaires à la correction éventuelle des données incohérentes dans les dossiers médicaux.

Base de données 3, créée et maintenue à jour par M. BOUDET et Mme HADDAD

- Images numérique (en .JPG ou .TIFF) des membranes, sur un espace réservé du système d'information du GHICL.

La fusion des bases de données sera réalisée par Dr POUPART à partir du nom et prénom du patient en utilisant la table de concordance, pour former la base de données pseudonymisée nommée EXPERT-IEF.

Cette base EXPERT-IEF pseudonymisée sera transmise aux chercheurs (M. BOUDET et Mme HADDAD), dans le but d'effectuer les recherches sur l'analyse automatique.

La table de concordance ne sera jamais transmise.

4. Confidentialité :

La présentation des résultats du traitement des données ne pourra en aucun cas permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

L'ensemble des traitements sur les données directement identifiantes s'effectueront dans les locaux de GHICL.

5. Sécurité des données :

Les transmissions des données entre les différents partenaires se fera sur un espace partagé sécurisé mis à disposition par la DSIO du GHICL, sur un serveur accessible uniquement depuis le GHICL, par les membres précités. Les membres de la FMM accéderont à cet espace à l'aide d'une machine virtuelle fournie par le GHICL, sécurisée par un système de bastion. Le téléchargement de la base EXPERT-IEF sur les ordinateurs professionnels des chercheurs de la FMM se fera par un cloud mis à disposition par la DSIO du GHICL. Aucune copie ne sera effectuée sur un ordinateur autre que leurs ordinateurs professionnels respectifs. Des clauses de sous-traitances ont été signés entre le GHICL et la FMM pour définir les modalités de sécurités.

6. Conservation & Archivage

- Le responsable de la mise en œuvre du traitement des données, Dr POUPART, s'engage à conserver l'intégralité des données relative à l'étude pendant une période de 15 ans après la fin de l'étude. Si cela s'avère impossible, il doit déléguer cette tâche à la DRCL.
 - Table de correspondance
 - Dossiers médicaux des patients et documents source,
 - Copie des avis des autorités compétentes et correspondance.Il autorise l'accès direct aux documents en cas de contrôle de l'étude.

- Le responsable du traitement des données, le GHICL s'engage à conserver l'intégralité des documents relatifs à cette étude de manière numérique, sur les serveurs du GHICL pendant une durée de 2 ans après la dernière publication des résultats de la recherche (ou en l'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final) puis à les archiver sur support informatique et/ou papier, dans une pièce dédiée sécurisée, pour une durée de 15 ans.
 - La version finale du protocole,
 - Les avis du CIER et les autorisations des autorités compétentes,
 - Les courriers échangés avec les centres et les collaborateurs.

- Le responsable conjoint effacera la base de données EXPERT-IEF au plus tard 2 ans après la dernière publication des résultats de la recherche (ou en l'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final).

IV. Aspects règlementaires et éthiques

1. Justification méthodologique de l'étude:

Ce projet a pour objectif principal « Mettre au point et évaluer les performances de l'outil d'analyse automatique des profils de focalisation isoélectrique du liquide cébrospinal et des larmes pour la recherche de bandes oligoclonales dans le cadre du diagnostic de la sclérose en plaques, par rapport à l'analyse visuelle des experts. ».

Ce projet ne correspond donc pas à la définition des recherches médicales, selon la Loi Jardé (loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017), qui définit les recherches de type 1, 2 et 3 de la manière suivante :

« Sont considérées comme recherche impliquant la personne humaine les recherches :

- ✓ *organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades*
- ✓ *en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales*
- ✓ *qui visent à évaluer*
 - *les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain normal ou pathologique,*
 - *l'efficacité et la sécurité*
 - *de réalisation d'actes ou*
 - *de l'utilisation ou*
 - *de l'administration de produits*
 - *dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques »*

Ce projet ne répondant pas à cette définition, il a donc été qualifié de « hors loi Jardé », c'est-à-dire un type 4, ou recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) comme défini ci-dessous :

« Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre

- ⇒ *les recherches qui, bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalités celles mentionnées ci-dessus, et qui visent :*
 - ✓ *« a) à évaluer les capacités des produits cosmétiques*
 - ✓ *« b) A effectuer des enquêtes de satisfaction du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ;*
 - ✓ *« c) A effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients ;*
 - ✓ *« d) A réaliser des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.*
- ⇒ *les recherches qui ne sont pas organisées ni pratiquées sur des personnes saines ou malades et n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.*
- ⇒ *les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel mentionnées au I de l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et qui relèvent de la compétence du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations prévu au 2° du II du même article. »*

2. Qualification juridique de l'étude

En France, la réglementation est précise concernant l'utilisation des données personnelles de santé.

Conformément au décret n°2016-1872 du 26 décembre 2016 modifiant le décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005, pris pour application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les recherches, études ou évaluations dans le domaine de la santé relèvent du régime de demande d'autorisation auprès de la CNIL.

Cependant, les études conformes à une méthodologie de référence font uniquement l'objet d'un engagement de conformité à la MR correspondante et les études internes ne nécessitent aucune formalité préalable auprès de la CNIL.

Le présent protocole est éligible à la procédure simplifiée MR 004.

3. Information au participant

Information individuelle des participants : ☒ Oui ☐ Non ☐ NA (données du SNDS exclusivement)

Le responsable de mise en œuvre du traitement de données, Dr Julien POUPART s'engage à informer de manière claire et précise le participant de l'étude, ainsi que ses représentants s'il y a lieu, en envoyant par courrier une lettre d'information ; il s'engage également à répondre aux questions que le participant serait susceptible de se poser. Avant d'autoriser sa participation le participant dispose d'un délai de réflexion afin de prendre connaissance de la lettre d'information.

Par ailleurs, différents moyens de diffusion mis en place au sein du GHICL permettent aux patients d'être informés sur l'utilisation de leurs données à des fins de recherche.

- ⇒ Dans chaque service une affiche reprenant la mention CNIL et informant les patients sur leurs droits est mise à disposition : « Vos données recueillies lors d'une consultation ou d'une hospitalisation peuvent être utilisées de manière confidentielles c'est-à-dire codées sans utilisation du nom ou du prénom, sauf opposition de votre part à des fins de recherche médicale. Conformément à la Loi Informatique et Liberté du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez obtenir communication de vos données ou vous opposer à leur utilisation en contactant le Délégué à la protection des données du GHICL ou le médecin qui vous suit. »
- ⇒ Cette mention est reprise dans les courriers de convocation et bientôt dans les courriers de sortie : « Vos données peuvent être exploitées à des fins de recherche médicales, pour obtenir de plus amples informations vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données du GHICL à l'adresse suivante : contact.dpo@ghicl.net »
- ⇒ Ces informations sont également disponibles sur le site web du groupe, dans la rubrique « CHERCHER », puis « VOS DONNEES, VOS DROITS » (<https://www.ghicl.fr/recherche/vos-donnees-vos-droits.html>)

4. Démarche CIER

Soumission de l'étude au CIER : ☒ Oui ☐ Non

Le présent protocole est soumis à l'évaluation du Comité Interne d'Ethique de la Recherche du GHICL le 14 décembre 2021.

5. Responsabilités

5.1 Le responsable de traitement des données

Le responsable de traitement des données est le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille. En tant que tel, il veille à :

- ✓ l'information des participants concernant la finalité du traitement, le type de données collectées, la durée de conservation, les destinataires et les personnes y ayant accès. Il précise également au participant l'exercice de leurs droits d'accès, de rectification et d'opposition
- ✓ l'exactitude et à la complétude des données recueillies de manière loyale
- ✓ la tenue d'un registre concernant ce traitement de données et que celles-ci ne soient pas utilisées pour une autre finalité que celle déclarée.
- ✓ la protection du fichier afin que les données ne soient pas déformées, endommagées ou que des tiers non autorisés y aient accès.

Le responsable de traitement des données s'engage à respecter les obligations de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée concernant le recueil de données à caractère personnel de santé.

5.2 Les responsable conjoints

- ✓ Conformément au contrat établi entre le GHICL et les responsables conjoints , les parties s'engagent à:Respecter la réglementation en vigueur
- ✓ Respecter le protocole
- ✓ Assurer l'information des patients
- ✓ Assurer le recueil des données strictement nécessaires pour les besoins du projet et la finalité déclarée et veiller à la loyauté de ce recueil et à l'encadrer
- ✓ Ne pas sous-traiter sans autorisation écrite de l'autre partie ;
- ✓ s'aider mutuellement pour garantir leursdiverses obligations (droits des personnes, sécurité des données, etc.)

V. Financement

Source de financement : ☒ Oui ☐ Non

VI. Annexes

1. Annexe 1 : Bibliographie

1. Boudet S, Peyrodie L, Wang Z, Forzy G (2016) Semi-automated image analysis of gel electrophoresis of cerebrospinal fluid for oligoclonal band detection. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, Orlando, FL, USA, pp 744–747
2. Calais G, Forzy G, Crinquette C, Mackowiak A, de Seze J, Blanc F, Lebrun C, Heinzlef O, Clavelou P, Moreau T, Hennache B, Zephir H, Verier A, Neuville V, Confavreux C, Vermersch P, Hautecoeur P (2010) Tear analysis in clinically isolated syndrome as new multiple sclerosis criterion. *Multiple Sclerosis Journal* 16:87–92. doi: 10.1177/1352458509352195
3. Devos D, Forzy G, de Seze J, Caillez S, Louchart P, Gallois Ph, Hautecoeur P (2001) Silver stained isoelectrophoresis of tears and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 248:672–675. doi: 10.1007/PL00007833
4. Forzy G, Gallois P, Hautecoeur P (1999) [Multiple sclerosis and oligoclonal bands in tears]. *Ann Biol Clin (Paris)* 57:240
5. Forzy G, Peyrodie L, Boudet S, Wang Z, Vincclair A, Chieux V (2018) Evaluation of semi-automatic image analysis tools for cerebrospinal fluid electrophoresis of IgG oligoclonal bands. *Practical Laboratory Medicine* 10:1–9. doi: 10.1016/j.plabm.2017.11.001
6. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Öhman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJM, Sellebjerg F, Tourtellotte WW (2005) Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement. *Archives of Neurology* 62. doi: 10.1001/archneur.62.6.865
7. Haddad F, Boudet S, Peyrodie L, Vandenbroucke N, Hautecoeur P, Forzy G (2020) Toward an automatic tool for oligoclonal band detection in cerebrospinal fluid and tears for multiple sclerosis diagnosis: lane segmentation based on a ribbon univariate open active contour. *Med Biol Eng Comput* 58:967–976. doi: 10.1007/s11517-020-02141-9
8. Haddad F, Boudet S, Peyrodie L, Vandenbroucke N, Poupart J, Hautecoeur P, Chieux V, Forzy G (2021) Toward an automatic tool for oligoclonal band detection in cerebrospinal fluid and tears for multiple sclerosis diagnosis: band straightening based on optimized hierarchical warping. submitted to *Medical & Biological Engineering & Computing*
9. Kim Y-J (2015) Estimation of Conditional Kendall's Tau for Bivariate Interval Censored Data. *Communications for Statistical Applications and Methods* 22:599–604. doi: 10.5351/CSAM.2015.22.6.599
10. Lebrun C, Forzy G, Collongues N, Cohen M, de Seze J, Hautecoeur P (2015) Tear analysis as a tool to detect oligoclonal bands in radiologically isolated syndrome. *Revue Neurologique* 171:390–393. doi: 10.1016/j.neurol.2014.11.007
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 17:162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
12. Ziemssen T, Akgün K, Brück W (2019) Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 16:272. doi: 10.1186/s12974-019-1674-2

2. Annexe 2 : Catalogue de variable

I/Patient :

- N° d'inclusion : ____
- Initiales (2 premières lettres du nom et première lettre du prénom) : ____
- Sexe : O M O F
- Age au moment du prélèvement (ans) : __

II/Critères d'inclusion :

- Age > 18 ans : O oui O non
- IEF sérum/LCS ou larmes disponibles : O oui O non
- Absence d'opposition du patient : O oui O non

III/Baseline :

a) Données cliniques de baseline :

- Date du 1^{er} bilan étiologique : __/__/____
- Nombre de poussées avant le 1^{er} bilan étiologique : __
- Poussée n°1 :
 - Type de poussée : ☐ focale ☐ multifocale ☐ NSP ☐ NA
 - Topographie : ☐ NORB ☐ myélite ☐ fosse postérieure ☐ Encéphalique ☐ Autres ☐ NA
 - Bolus de solumedrol : O oui O non O NA
- Poussée n°2 :
 - Type de poussée : ☐ focale ☐ multifocale ☐ NSP ☐ NA
 - Topographie : ☐ NORB ☐ myélite ☐ fosse postérieure ☐ Encéphalique ☐ Autres ☐ NA
 - Bolus de solumedrol : O oui O non O NA O NSP
- Poussée n°3 :
 - ...
- Diagnostic retenu suite au 1^{er} bilan étiologique : O SEP RR O SEP PP O CIS O RIS
- Date du diagnostic : __/__/____
- Score EDSS de baseline : __
 - Introduction d'un traitement de fond : O oui O non O NA O NSP

b) Données IRM de baseline :

- IRM encéphalique de baseline :
 - Date de réalisation : __/__/____
 - Nombre de lésions T2 FLAIR sus tentorielles : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Nombre de lésions T2 FLAIR sous tentorielles : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Nombre de lésions T1 gado sus tentorielles : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Nombre de lésions T1 gado sous tentorielles : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Lésions confluentes : O oui O non O NSP
- IRM médullaire de baseline :
 - Date de réalisation : __/__/____
 - Nombre de lésions T2 FLAIR cervical : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Nombre de lésions T2 FLAIR thoracique : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Nombre de lésions T1 gado cervical : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Nombre de lésions T1 gado thoracique : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 à 9 ☐ > 9 ☐ NSP
 - Lésions confluentes : O oui O non

c) Données biologiques de baseline par profil d'IEF (au moins 2 par sujet ex. larmes+Sérum ou LCS+Sérum):

- Prénom, Nom du patient : ____
- Numéro dossier : ____
- Type de prélèvement : ☐ Larmes ☐ LCS ☐ Sérum
- Date de prélèvement : __/__/____

- [Albumine] : __ (non applicable aux prélèvements de larmes)
- [IgG] : __ (non applicable aux prélèvements de larmes)
- Facteur de dilution : __ (non applicable aux prélèvements de larmes et de LCS)
- Identifiant profil : Date de la membrane IEF: __/__/____ + Numéro de série de la membrane dans la journée (1 ou 2) : __ + Numéro de piste dans la membrane (1 à 9) : __
- Résultat de l'analyse du consensus d'expert : ☐ oligoclonal ☐ non oligoclonal ☐ quantité insuffisante ☐ miroir ☐ non-analysable
- Nombre de bandes selon le consensus d'expert : __

d) Données biologiques de baseline par membrane d'IEF :

- Identifiant membrane : Date de la membrane IEF __/__/____ + Numéro de série de la membrane dans la journée (1 ou 2) : __
- Date de la numérisation : __/__/____
- Image scannée de la membrane : Image (formats Tiff et jpg)

IV/Suivi

a) Patients SEP :

- Poussées suite au diagnostic : O oui O non O NSP
- Nombre de poussées à 1 an du diagnostic : __
- Nombre de poussées à 2 ans du diagnostic : __
- Nombre de poussées à 5 ans du diagnostic : __
- Date première poussée après prélèvement
- Progression du handicap dans les 5 ans du diagnostic : O oui O non O NSP
- EDSS à 1 an : __
- EDSS à 2 ans : __
- EDSS à 5 ans : __
- Augmentation de la charge lésionnelle T2 FLAIR au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Augmentation de la charge lésionnelle T1 gado au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Introduction d'un traitement de fond : O oui O non O NA O NSP

b) Patients CIS ne remplissant pas les critères de SEP selon MacDonald 2017 :

- Poussée au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Date de la 1^{ère} poussée au cours du suivi : __/__/____
- Nombre de poussées au cours des 5 premières années de suivi : __
- EDSS à 1 an : __
- EDSS à 2 ans : __
- EDSS à 5 ans : __
- Augmentation de la charge lésionnelle T2 FLAIR au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Augmentation de la charge lésionnelle T1 gado au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Conversion SEP : O oui O non O NSP
- SEP : ☐ RR ☐ PP ☐ NSP ☐ NA
- Introduction d'un traitement de fond si conversion SEP : O oui O non O NA O NSP

c) Patients RIS :

- Poussée au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Date de la 1^{ère} poussée au cours du suivi : __/__/____
- Nombre de poussées au cours des 5 premières années de suivi : __
- EDSS à 1 an : __
- EDSS à 2 ans : __
- EDSS à 5 ans : __
- Augmentation de la charge lésionnelle T2 FLAIR au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Augmentation de la charge lésionnelle T1 gado au cours du suivi : O oui O non O NSP
- Conversion SEP : O oui O non O NSP
- SEP : ☐ RR ☐ PP ☐ NSP ☐ NA

Introduction d'un traitement de fond si conversion SEP : O oui O non O NA O NSP