UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2008

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 120

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

par

**Philippe KERSCHEN**

le 22 Octobre 2008

# LES SCLÉROSES EN PLAQUES À DÉBUT TARDIF

## À PARTIR DE LA COHORTE LORSEP

Examinateurs de la thèse :

| | |
|---|---|
| Monsieur le Professeur H. VESPIGNANI | Président |
| Monsieur le Professeur F. GUILLEMIN | Juges |
| Monsieur le Professeur T. MOREAU | |
| Monsieur le Docteur M. DEBOUVERIE | |

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2008

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

**THÈSE**

*pour obtenir le grade de*

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
*dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée*

par

**Philippe KERSCHEN**

le 22 Octobre 2008

# LES SCLÉROSES EN PLAQUES À DÉBUT TARDIF

## À PARTIR DE LA COHORTE LORSEP

Examinateurs de la thèse :

| | |
|---|---|
| Monsieur le Professeur H. VESPIGNANI | Président |
| Monsieur le Professeur F. GUILLEMIN | Juges |
| Monsieur le Professeur T. MOREAU | |
| Monsieur le Docteur M. DEBOUVERIE | |

# UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

## FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT**
**Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD**
**Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

| | |
|---|---|
| **Assesseurs :** | |
| du 1$^{er}$ Cycle : | **M. le Professeur François ALLA** |
| du 2$^{ème}$ Cycle : | **M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI** |
| du 3$^{ème}$ Cycle : | **M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT** |
| Filières professionnalisées : | **M. le Professeur Christophe CHOSEROT** |
| *Prospective* : | **M. le Professeur Laurent BRESLER** |
| FMC/EPP : | **M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN** |

## DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

## PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER - Paul SADOUL
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Pierre PAYSANT - Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT
Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY - Guy PETIET
Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN
Jean PREVOT - Jean FLOQUET - Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE
Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE
Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Jacques BORRELLY
Michel RENARD - Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET - Marie-Claire LAXENAIRE - Adrien DUPREZ
Paul VERT - Bernard LEGRAS - Pierre MATHIEU - Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER - Gilbert THIBAUT
Michel WEBER - Gérard FIEVE - Daniel SCHMITT - Colette VIDAILHET - Alain BERTRAND - Hubert GERARD
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Michel STRICKER - Daniel BURNEL - Michel VIDAILHET – Claude
BURLET - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET - Luc PICARD

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
## PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42$^{ème}$ Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**
**1ère sous-section : *(Anatomie)***
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN
**2$^{ème}$ sous-section : *(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET
**3$^{ème}$ sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

**2ème sous-section :** ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

---

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2ème sous-section :** ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

**4ème sous-section :** ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

---

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section :** ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LOZNIEWSKI

**2ème sous-section :** ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

**3ème sous-section :** ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

---

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section :** ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER - Professeur François ALLA

**2ème sous-section :** ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET - Professeur Christophe PARIS

**3ème sous-section :** ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section :** ***(Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER - Professeur Éliane ALBUISSON

---

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Pierre FEUGIER

**2ème sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY - Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3ème sous-section :** ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4ème sous-section :** ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

---

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section :** ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2ème sous-section : *(Réanimation médicale)***
Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY
**3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET
**4ème sous-section : *(Thérapeutique)***
Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

---

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**
**1ère sous-section : *(Neurologie)***
Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ
**2ème sous-section : *(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT
**3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)***
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN
**4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
**5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

---

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**
**1ère sous-section : *(Rhumatologie)***
Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
**2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX - Professeur Laurent GALOIS
**3ème sous-section : *(Dermato-vénérologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD
**4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***
Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

---

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**
**1ère sous-section : *(Pneumologie)***
Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
**2ème sous-section : *(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU
**3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACE
**4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL

---

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**
**1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)***
Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
**2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)***
**3ème sous-section : *(Néphrologie)***
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme) - Professeur Luc FRIMAT
**4ème sous-section : *(Urologie)***
Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Luc CORMIER

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1ère sous-section :** ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY
Professeur Abdelouahab BELLOU

**2ème sous-section :** ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

---

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1ère sous-section :** ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER

**2ème sous-section :** ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNEAU

**3ème sous-section :** ***(Gynécologie obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO - Professeur Bruno DEVAL

**4ème sous-section :** ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI

---

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1ère sous-section :** ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

**2ème sous-section :** ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3ème sous-section :** ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS –PRATICIENS HOSPITALIERS

**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1ère sous-section :** ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT

**2ème sous-section :** ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT
Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

**3ème sous-section :** ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

---

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

---

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Marc MERTEN
Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

**2ème sous-section :** ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Docteur Christian BEYAERT
Docteur Bruno CHENUEL

**4ème sous-section :** ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT - Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

---

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section :** ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Véronique VENARD

**2ème sous-section :** ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU
Docteur Marie MACHOUART

---

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section :** ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**4ère sous-section :** ***(Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Docteur Pierre GILLOIS

---

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

**2ème sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie ; cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE

**3ème sous-section :** ***(Immunologie)***

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4ème sous-section :** ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section :** ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

**3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Nicolas GAMBIER

---

**50ème Section : RHUMATOLOGIE**

**1ère sous-section :** ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

---

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5ème sous-section :** ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

**05ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

---

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

---

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

---

**61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK - Monsieur Walter BLONDEL

---

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Monsieur Franck DALIGAULT - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

---

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS – Madame Nathalie DE ISLA

---

**66ème section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

---

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

---

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=======

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL - Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM - Docteur Elisabeth STEYER

=======

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET - Professeur Pierre BEY
Professeur Jean FLOQUET - Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel STRICKER

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
*Université de Stanford, Californie (U.S.A.)*
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*
Professeur Charles A. BERRY (1982)
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A.)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
*Brown University, Providence (U.S.A.)*
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
*Massachussets Institute of Technology (U.S.A.)*
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A.)*
Harry J. BUNCKE (1989)
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A.)*
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A.)*
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
*Université de Pennsylvanie (U.S.A.)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences, Kyoto (Japon)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
*Université d'Helsinki (Finlande)*
Professeur James STEICHEN (1997)
*Université d'Indianapolis (U.S.A.)*
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé, Hô Chi Minh-Ville (Viêtnam)*

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur de Neurologie

*Vous m'avez confié cette thèse et vous me faites l'honneur de la présider.*

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur d'Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention

*Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.*

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Thibault MOREAU
Professeur de Neurologie

*Avec l'expression de notre profonde gratitude pour avoir accepté de juger cette thèse.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Marc DEBOUVERIE
Docteur en Médecine

*Nous le prions de croire à notre gratitude pour ses conseils si précieux, qui nous permirent de nous guider dans un domaine douloureux, tourmenté par les chiffres.*

*« A necessary prerequisite in establishing the efficacy of therapeutic measures in disease is accurate knowledge of the life history of the disease. »*

*John F. Kurtzke, 1961*

*A mon grand-père, René*

*Mes remerciements vont à tous les patients ayant accepté de s'impliquer dans le réseau LORSEP*

# *SERMENT*

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

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

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

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

## TABLE DES MATIÈRES


I - La sclérose en plaques : aperçu historique p 18

II - Introduction p 27

1 - Présentation clinique de la SEP p 27

2 - Évaluation du handicap p 32

3 - Données épidémiologiques. Histoire naturelle de la SEP p 36

*3.1 Épidémiologie de la SEP : intérêts et limites* p 36

*3.2 La SEP en France et dans le monde* p 38

*3.3 Histoire naturelle* p 41

4 - Les formes à début tardif p 46

III - Matériel et méthodes p 51

1 - La cohorte LORSEP p 51

*1.1 Structure* p 51

*1.2 Traitement des données* p 52

*1.3 Validation interne et externe* p 52

2 - Recueil des données p 53

*2.1 Données cliniques* p 53

*2.2 Évolution du handicap* p 54

*2.3 Analyse statistique* p 55

IV - Résultats p 57

1 - Présentation clinique p 57

2 - Évolution du handicap p 60

*2.1 Analyse univariée* p 60

*a) Influence de l'âge au début de la maladie* p 60

*b) Influence de la forme évolutive initiale* p 63

*c) Influence du sexe* p 66

*2.2 Analyse multivariée* p 68

*a) Délais d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 depuis le début de la maladie* p 68

*b) Délai d'atteinte d'un score EDSS 7 depuis un score EDSS 4* p 72

V - Discussion p 74

1 - Aspects descriptifs p 74

2 - Aspects pronostiques p 76

*2.1 Problématique des SEP à début tardif* p 76

*2.2 Apports et limites de l'étude de la cohorte LORSEP* p 78

*2.3 Conclusion* p 89

VI - Annexes p 91

Annexe 1 - L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) p 91

Annexe 2 - Les critères diagnostiques de SEP p 93

a) Critères de Poser p 93

b) Critères de McDonald (2001) p 94

VII - Bibliographie p 96

# I - LA SCLÉROSE EN PLAQUES : APERÇU HISTORIQUE

Dans des textes remontant pour les plus anciens à la fin du XIV$^{ème}$ siècle, certains auteurs identifient les premières descriptions de personnes possiblement atteintes de sclérose en plaques (SEP). Ce n'est qu'à partir du XIX$^{ème}$ siècle que les progrès de la médecine permettront progressivement de distinguer les caractéristiques de cette maladie des autres affections du système nerveux. Il convient à ce titre de signaler les contributions de Charles-Prosper Ollivier d'Angers, qui a rapporté en 1824 le premier cas de SEP de la littérature médicale dans son traité consacré aux *Maladies de la moelle épinière*, de Robert Carswell et de Jean Cruveilhier, à qui l'on doit les premières observations anatomopathologiques en 1838 et 1841 respectivement, là encore essentiellement au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral.

Ce n'est qu'en 1849 qu'un médecin allemand, Friedrich-Theodor von Frerichs, établira le diagnostic de SEP (« *Hirnsklerose* ») du vivant d'un patient avec confirmation anatomopathologique post-mortem, ouvrant l'ère des études de corrélations anatomo-cliniques. Se succéderont dans les années 1860 plusieurs observations additionnelles venues pour la plupart d'Allemagne (Leyden, von Zenker, Frommann), de France (Vulpian, qui fut le premier à employer le terme de *sclérose en plaques disséminée* en 1866) ou encore des Etats-Unis (Morris, Weir Mitchell) avant que Jean-Martin Charcot ne propose en 1868 une première synthèse des connaissances accumulées au cours des précédentes décennies à l'occasion de ses célèbres *Leçons sur les maladies du système nerveux* présentées à la Salpêtrière [1]. Les travaux de Charcot et de Vulpian visaient initialement à distinguer une forme particulière de tremblement intentionnel de celui lié à la paralysie agitante (« *shaking palsy* ») décrite par James Parkinson en 1817, et qui s'intégrera bientôt dans la « triade de Charcot » avec le nystagmus et la dysarthrie, l'association de ces trois

signes étant hautement évocatrice du diagnostic de SEP d'après les auteurs. Le diagnostic différentiel avec les complications neurologiques de la syphilis tertiaire, en particulier le tabès, n'en demeurait pas moins ardu et ne reposait quelquefois que sur les données autopsiques.

De nombreuses descriptions cliniques et anatomopathologiques supplémentaires seront publiées à partir de la fin du XIX$^{ème}$ siècle, qui permettront progressivement d'avancer des hypothèses physiopathologiques. Les principales anomalies histologiques de la maladie (inflammation et démyélinisation avec relative préservation axonale) ont été établies dans les années 1860 : Eduard Rindfleisch nota en 1863 la présence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires au sein des plaques de sclérose, l'amenant à postuler que la maladie était de nature inflammatoire et vraisemblablement favorisée par une anomalie sous-jacente de la vascularisation cérébrale ; Charcot remarqua, outre l'altération caractéristique des gaines de myéline, que « la persistance (...) d'un certain nombre de cylindres axiles (...) est (...) un caractère qui paraît appartenir en propre à la sclérose en plaques.". Dès 1878, Frommann souligna néanmoins l'existence de lésions axonales parfois sévères au sein des plaques de démyélinisation et Marburg (1906) puis Putnam (1936) insistèrent sur le caractère souvent très relatif de la préservation axonale [2]. Marburg posa également la question des capacités de remyélinisation du cerveau endommagé, à laquelle Richard et Mary Bunge apportèrent des éléments de réponse en 1961 lorsqu'ils démontrèrent pour la première fois l'existence d'un processus de remyélinisation chez le chat après démyélinisation expérimentale au niveau de la moelle épinière. Enfin, les études autopsiques détaillées de neuf patients permirent à l'écossais James Dawson de caractériser entre 1916 et 1924 la SEP comme étant une « encéphalomyélite subaiguë disséminée ». On assiste de nos jours à un regain d'intérêt pour les études anatomopathologiques dans la SEP, du fait notamment de l'essor des techniques de biologie moléculaire.

Parmi les causes de la maladie les plus fréquemment évoquées, on retrouve bien sûr initialement l'idée d'un agent microbien, à une époque où les maladies infectieuses étaient une des premières causes de mortalité et où les manifestations neurologiques liées à la syphilis, la tuberculose ou encore la rage étaient déjà connues. Cette hypothèse avait des implications thérapeutiques évidentes puisque le traitement de la SEP était parfois calqué sur celui de certaines maladies infectieuses, en particulier la syphilis. On aura pu incriminer des bactéries comme les spirochètes ou les rickettsies ou encore des virus, au gré de leur détection présumée dans le liquide céphalo-rachidien ou le tissu cérébral de patients atteints de SEP. Par conséquent, la première moitié du XX$^{ème}$ siècle vit fleurir les « expériences d'inoculation », dans lesquelles l'injection de liquide céphalo-rachidien de patients à des animaux sains était censée y déclencher la maladie, prouvant par là que la SEP était une maladie infectieuse transmissible au sens le plus classique du terme. Une même édition du *Lancet* parue en 1930 a ainsi successivement annoncé la découverte du virus responsable de la SEP et d'un vaccin efficace chez 40 des 70 patients vaccinés [1]. La plupart de ces études souffraient bien entendu de nombreuses limitations méthodologiques qui en limitaient la portée scientifique. Le pendant moins connu de ces expériences d'inoculation fut l'injection de matériel animal à des patients déments (« *verblödete Menschen* ») par un neurologue réputé, Georg Schaltenbrand, dans l'Allemagne nazie de 1940.

L'intérêt pour les expériences d'inoculation s'étiola progressivement à partir des années 1950 pour ne réapparaître que transitoirement dans les années 1960-70 suite à la découverte du lien entre le virus de la rougeole et la panencéphalite sclérosante subaiguë et surtout à la mise en évidence du caractère transmissible de certaines encéphalopathies comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob, attribuée initialement à un « virus lent » qui s'avérera en fait être une protéine. La recherche d'un agent infectieux causal n'en demeure pas moins extrêmement vive jusqu'à nos jours malgré plus d'un siècle d'études

majoritairement - mais non exclusivement - infructueuses, en gardant à l'esprit que même si un micro-organisme ne peut résumer à lui seul la maladie, il peut du moins contribuer à la déclencher. Les virus incriminés dans les recherches les plus récentes sont bien sûr l'EBV, mais aussi d'autres membres de la famille des *Herpesviridae* comme l'HHV-6 ou encore des rétrovirus comme le MSRV.

A la fin du XIX$^{ème}$ siècle, plusieurs autres causes ont pu être avancées pour expliquer la survenue d'une SEP : vasculaire, appuyée notamment par la présence de vaisseaux au centre des zones de démyélinisation comme Rindfleisch l'avait déjà noté et conduisant par exemple à traiter un certain nombre de patients par anticoagulants oraux au début des années 1940, avec l'idée de stopper un processus primitivement thrombotique ; toxinique, spéculant sur l'existence d'une « substance myélinolytique » circulante (toxine bactérienne, enzyme ou métaux lourds) ; facteur externe (traumatisme, stress, émotions) ; ou encore dysfonctionnement primitif du tissu glial comme le pensait Charcot [1].

Bien que des formes familiales de la maladie aient été observées très précocement, l'importance d'un facteur héréditaire ou « génétique » ne fut progressivement reconnue qu'à partir du milieu du XX$^{ème}$ siècle sur la base de données épidémiologiques et en particulier grâce à l'étude de jumeaux mono- et dizygotes. Il faudra attendre 1972, presque quinze ans après la description du système HLA par Jean Dausset, pour voir publier la première étude établissant un lien entre certains haplotypes HLA et la sclérose en plaques. Dans la continuité de ces résultats, l'année 2007 s'est avérée particulièrement fructueuse avec la publication simultanée des trois premières études d'association sur le génome entier à haute résolution (300.000 à un million de marqueurs nucléotidiques), établissant en particulier le rôle des gènes codant pour les chaînes $\alpha$ des récepteurs aux interleukines-2 et -7 dans la susceptibilité à la maladie [3].

La piste immunologique est le produit indirect des recherches menées dans les années 1920-30 sur les complications neurologiques de la vaccination anti-rabique et de certaines viroses comme la variole, la vaccine ou la rougeole. Koritschoner et Schweinburg en 1925, puis Rivers, Sprunt et Berry en 1933 purent ainsi démontrer que l'injection répétée d'extraits de cerveaux à des animaux sains pouvait provoquer la survenue de troubles neurologiques, en rapport sur le plan histologique avec des zones multiples de démyélinisation et des infiltrats inflammatoires périvasculaires [4]. De ces observations naîtra l'encéphalomyélite « allergique » (aujourd'hui rebaptisée « auto-immune ») expérimentale, dont les similitudes avec la SEP amèneront à l'utiliser jusqu'à nos jours comme modèle animal - le moins éloigné - de la maladie humaine. Van Bogaert en 1932, puis surtout Ferraro en 1944 commencèrent à envisager la possibilité d'une réaction « allergique » au sein du système nerveux central comme étant à l'origine de la maladie.

L'importance du concept d'auto-immunité en tant que mécanisme physiopathologique, tant dans la SEP que dans le restant de la pathologie humaine, ne commença vraiment à être reconnue qu'au tournant des années 1960. Jusque-là, malgré l'accumulation durant la première moitié du XX$^{ème}$ siècle de données relativement concordantes issues de la recherche sur certaines formes d'anémies hémolytiques et de thyroïdites, sur le purpura thrombopénique idiopathique et sur les encéphalomyélites expérimentales, la théorie de l'auto-immunité se heurtait en effet au dogme de l'« *horror autotoxicus* » énoncé par le Prix Nobel Paul Ehrlich en 1900, selon lequel un organisme ne pouvait pas susciter la synthèse d'anticorps dirigés contre ses propres constituants [5]. La découverte par Kabat en 1942 d'une augmentation du taux des γ-globulines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients atteints de SEP - par synthèse intra-thécale d'anticorps - puis de bandes oligoclonales par Laterre en 1964, ainsi que la mise en évidence du rôle du système HLA dans la susceptibilité génétique à la maladie au milieu

des années 1970 seront autant d'arguments à l'appui d'une cause immunologique, primitive ou secondaire à un facteur environnemental.

Outre l'apport de l'analyse du LCR puis des potentiels évoqués visuels à partir de 1972 (McDonald et Halliday), sur le plan diagnostique c'est surtout l'essor de l'imagerie médicale moderne qui transformera durablement la prise en charge des patients atteints de SEP. Les premières applications cliniques de la tomodensitométrie remontent au début des années 1970 et dès 1981 Doyle étudia l'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'homme, avec un champ magnétique de 0,15 Tesla. Il concluait son article en prédisant que la supériorité de l'IRM par rapport au scanner pour distinguer la substance blanche de la substance grise en rendrait l'utilisation particulièrement intéressante dans les maladies démyélinisantes et ce n'est que quelques mois plus tard, en Novembre 1981, que Young compara directement ces deux techniques dans la SEP avec un résultat sans équivoque : sur 10 patients, le scanner détecta 19 lésions contre 131 pour l'IRM [1]. Actuellement, cette technique continue de se développer avec l'apparition d'appareils à très haut champ magnétique (3 Tesla chez l'homme, jusqu'à 15 Tesla en expérimentation animale), tandis que l'intérêt de modalités dérivées comme la spectroscopie, l'imagerie de transfert d'aimantation, l'IRM fonctionnelle ou d'autres modalités comme la tomographie en cohérence optique pour l'étude des voies visuelles est en cours d'évaluation.

D'un point de vue clinique, alors que les tentatives initiales de classification de la maladie reposaient sur une approche anatomique (formes spinales, cérébrales, cérébro-spinales, etc), Pierre Marie fut le premier à prendre en compte le cours évolutif pour distinguer des formes chroniques progressives, des formes chroniques « avec attaques intermittentes » voire même des formes d'évolution spontanément favorable « avec guérison apparente » [1]. Ces concepts ont été affinés pendant la première moitié du XX$^{ème}$

siècle pour aboutir à partir des années 1950 aux notions contemporaines de formes rémittentes, de formes secondairement progressives et de formes progressives d'emblée (progressives primaires), bien résumées par McAlpine et collaborateurs en 1955. C'est la même année que Kurtzke proposa une première version de son échelle de handicap, la Disability Status Scale (DSS), développée initialement pour un essai clinique étudiant la place de l'isoniazide dans le traitement de la SEP. Cette échelle, destinée à quantifier la sévérité de la maladie, a connu des modifications ultérieurement mais est restée jusqu'à nos jours un outil d'évaluation indispensable pour le suivi des patients et dans la quasi-totalité des essais thérapeutiques.

La nécessité de définir des critères diagnostiques précis s'est imposée à l'ère des premières grandes études de cohorte et des premiers essais cliniques, au moment où Bradford Hill théorisait en Grande-Bretagne le concept d'essai thérapeutique randomisé contrôlé (1952) qu'il avait lui-même appliqué en novateur à l'étude de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire entre 1947 et 1951. McAlpine releva en 1955 la « dissémination dans l'espace et dans le temps » si caractéristique de la SEP et qui servira de base aux critères de Schumacher en 1965. Poser en 1983 intégrera l'apport d'examens complémentaires, essentiellement l'étude du liquide céphalo-rachidien, dans ses critères diagnostiques [6] avant que l'IRM ne trouve toute sa place dans les critères de McDonald (2001, révisés en 2005 [7, 8]) et soulève la question de la prise en charge des syndromes cliniquement isolés.

La difficulté à évaluer l'efficacité d'un traitement dans la sclérose en plaques est inhérente à l'histoire naturelle de la maladie, comme le remarquèrent dès le XIX$^{ème}$ siècle von Frerichs, Türck, Charcot et Vulpian qui estimèrent les rémissions spontanées très communes ; de plus, la fréquence des poussées tend également à diminuer de manière spontanée avec le temps. Cela amena Brickner à suggérer dans les années 1930 que l'effet

de toute nouvelle mesure thérapeutique devait au mieux être jugé à l'aune de l'histoire naturelle de la maladie et du cours évolutif avant traitement, ce qui était en pratique loin d'être toujours le cas. Les traitements proposés relevaient à la fois de considérations théoriques sur les causes présumées de la maladie et de considérations pratiques, à savoir l'existence de médicaments ayant éventuellement fait la preuve de leur efficacité dans d'autres pathologies.

Ainsi, au fil des décennies on aura pu traiter certains patients par des anti-syphilitiques comme l'arsphénamine, par des vitamines - qui révolutionnaient il est vrai au même moment la prise en charge de nombreuses affections carentielles -, par des ponctions lombaires évacuatrices, par des anticoagulants oraux ou encore, comme le proposait Bayard T. Horton à la Mayo Clinic au début des années 1940, par des perfusions intraveineuses d'histamine. L'optimisme qui régnait au décours de la Deuxième Guerre Mondiale, lié notamment aux découvertes récentes de la pénicilline et des sulfamides, dut être pondéré par Thygesen qui notait avec ironie en 1953 qu' « étrangement, la plupart des traitements essayés dans la sclérose en plaques s'avéraient être d'une efficacité redoutable, mais que tout aussi étrangement, ils n'en étaient pas moins abandonnés tout aussi rapidement qu'ils étaient apparus » [1]. George Schumacher partageait la même opinion et soulignait dans son importante revue de 1950 consacrée au traitement de la maladie qu'aucun cas de guérison n'avait été observé jusqu'à présent et qu'aucune mesure thérapeutique n'avait rigoureusement fait la preuve de son efficacité. Il distinguait déjà dans son analyse les médicaments destinés à réduire les symptômes de ceux censés agir sur la cause même de la maladie.

Peu de temps auparavant, Kendall et Hench de la Mayo Clinic étaient parvenus à isoler la cortisone à partir d'extraits surrénaliens, et ils l'administrèrent pour la première fois en 1949 à des patients atteints de formes invalidantes de polyarthrite rhumatoïde avec

une efficacité spectaculaire sur le court terme. Ces travaux leur valurent le Prix Nobel de Médecine et Physiologie et suscitèrent très rapidement l'intérêt des neurologues confrontés à la SEP : les essais thérapeutiques sur l'ACTH et la cortisone se multiplièrent dans les années 1950-60, en particulier dans le cadre des poussées de la maladie, mais avec des résultats initialement décevants compte tenu entre autres des faibles doses utilisées à l'époque. Le recours aux fortes doses de corticoïdes par bolus intraveineux en cas de poussée, à partir des années 1980, a une fois de plus été inspiré des avancées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

C'est Byron Waksman qui suggéra en 1978 d'étudier l'effet des interférons dans la SEP, sur la base théorique de leurs propriétés antivirales [1]. Les trois principaux types d'interférons ($\alpha$, $\beta$ et $\gamma$) furent donc testés à partir du début des années 1980 - certains initialement par voie intra-thécale - avec une efficacité variable : il apparut au fil des études que l'interféron-$\alpha$ était inefficace, que l'interféron-$\gamma$ aggravait la maladie mais que l'interféron-$\beta$ réduisait la fréquence des poussées, ce que confirma une première étude pivot publiée en 1993 et qui conduisit à une procédure accélérée de mise sur le marché aux Etats-Unis. Depuis lors, plusieurs autres médicaments comme l'acétate de glatiramer, la mitoxantrone ou plus récemment le natalizumab ont prouvé leur efficacité dans le traitement de fond de la SEP. Certaines formes de la maladie n'en demeurent pas moins jusqu'à nos jours particulièrement réfractaires à l'ensemble des traitements existants.

# II - INTRODUCTION

## *1 - PRÉSENTATION CLINIQUE DE LA SEP*

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique du système nerveux central, débutant le plus souvent chez l'adulte jeune entre 25 et 35 ans avec une nette prédominance féminine (2 femmes pour 1 homme), représentant la première cause de handicap non traumatique dans cette frange de la population. Elle résulte d'une atteinte démyélinisante d'origine inflammatoire qui prédomine au niveau de la substance blanche et qui survient de manière disséminée dans le temps et dans l'espace, associée à une perte axonale précoce [9]. Les symptômes inauguraux peuvent s'installer rapidement, en quelques jours, dans le cadre d'une poussée ou au contraire insidieusement sur plusieurs mois, en cas de forme à début dit progressif.

Les signes cliniques reflètent la localisation des lésions cérébrales et/ou médullaires, dont la répartition aléatoire rend compte de la très grande hétérogénéité phénotypique de la SEP. Au début de la maladie ou durant son évolution, on pourra ainsi relever l'existence de manifestations motrices (déficit moteur, troubles de la coordination...), sensitives (paresthésies, hypoesthésie, douleurs...), visuelles (baisse d'acuité visuelle en rapport avec une névrite optique rétrobulbaire, diplopie...), végétatives (incontinence urinaire, constipation, impuissance...), cognitives (troubles mnésiques, attentionnels ou exécutifs, démence...) ou psychiatriques (dépression, symptômes psychotiques...), qui peuvent être accompagnées d'une fatigue marquée, parfois au premier plan des plaintes exprimées par les patients [9]. La présentation clinique initiale varie beaucoup en fonction de l'âge des patients : chez les sujets jeunes, les manifestations sensitives, visuelles (névrite optique) ou motrices évoluant par poussées sont fréquentes, alors que les sujets plus âgés présentent plus volontiers des troubles de la

marche d'aggravation progressive à type de paraparésie spastique. Des symptômes plus atypiques (aphasie, hémianopsie latérale homonyme, crises convulsives, céphalées, troubles de la conscience, mouvements anormaux, manifestations paroxystiques...) sont possibles et même quelquefois inauguraux.

On parle de poussée en cas d'atteinte neurologique (premier épisode ou réapparition de symptômes ayant préalablement disparu ou exacerbation de symptômes préexistants) d'installation rapide en quelques heures à quelques jours et persistant au moins 24 heures, en l'absence de contexte infectieux patent ; tout nouveau symptôme apparaissant dans les 30 jours suivant le début d'une poussée est par définition considéré comme appartenant à cette même poussée. En sont exclues les manifestations transitoires comme les phénomènes d'Uhthoff (symptômes neurologiques stéréotypés apparaissant dans un contexte d'effort physique, d'élévation de la température corporelle ou autre facteur déclenchant lui aussi souvent stéréotypé) ou de Pulfrich ainsi que les manifestations paroxystiques (névralgie du trijumeau, spasmes toniques...), qui relèvent de mécanismes physiopathologiques distincts.

Les poussées peuvent être mono- ou polysymptomatiques selon qu'elles atteignent une ou plusieurs zones fonctionnelles du système nerveux central, avec des significations pronostiques probablement différentes ; la récupération en est variable, souvent complète au début de la maladie, puis de plus en plus partielle avec le temps, contribuant à l'accumulation progressive d'un handicap irréversible. Le traitement des poussées repose à l'heure actuelle sur l'administration ponctuelle de bolus de corticoïdes à hautes doses par voie intraveineuse, de manière à réduire le risque de séquelles et à accélérer la guérison, bien que cette thérapeutique n'ait aucun effet bénéfique démontré sur la prévention du handicap à long terme. La durée moyenne d'une poussée non traitée est de l'ordre de trois à quatre semaines.

Deux modalités évolutives sont possibles : soit une évolution par poussées-rémissions, dans le cadre d'une forme récurrente-rémittente ; soit une aggravation continue des symptômes, d'un seul tenant, dans le carde d'une forme progressive. Ces deux formes ne sont pas mutuellement exclusives et peuvent s'associer ou se succéder chez un même patient au fil du temps. On distingue ainsi schématiquement deux modes d'entrée dans la maladie et trois formes évolutives possibles [10]; ces subdivisons ont un double intérêt, épidémiologique mais surtout pronostique, dans la mesure où les indications thérapeutiques et la réponse aux traitements diffèrent d'une forme évolutive à l'autre. Le début se fait selon la forme *récurrente-rémittente* dans 85% des cas, particulièrement fréquente chez les sujets jeunes, et selon la forme dite *progressive primaire* - ce qui signifie que la phase progressive n'a été précédée d'aucune poussée - dans 15% des cas, chez des patients souvent plus âgés avec un rapport hommes/femmes proche de 1. Pour les formes à début rémittent, l'évolution peut rester *rémittente* ou devenir *secondairement progressive*, qui est définie par une augmentation continue du handicap pendant au moins 6 à 12 mois, avec ou sans poussées surajoutées . Enfin, les formes *progressives primaires* ont les mêmes caractéristiques évolutives que les formes secondairement progressives, même si la place exacte des formes avec poussées surajoutées (formes dites progressives-récurrentes) reste discutée à l'heure actuelle puisque certains auteurs les distinguent des formes progressives primaires sans poussées alors que d'autres tendent au contraire à les en rapprocher, arguant que les formes secondairement progressives avec et sans poussées surajoutées sont elles considérées comme ne formant qu'une seule et même entité.

Le diagnostic de SEP repose sur la mise en évidence d'une atteinte du système nerveux central disséminée dans le temps et dans l'espace ; il nécessite obligatoirement la présence de signes cliniques objectifs mais, si ceux-ci s'avèrent insuffisants à eux seuls pour porter un diagnostic de certitude, le recours à des examens complémentaires

éventuellement répétés à quelques mois d'intervalle sera justifié. Historiquement, ce sont surtout l'étude du liquide céphalo-rachidien (à la recherche de bandes oligoclonales par synthèse intra-thécale d'anticorps et d'une augmentation de l'index IgG, témoignant d'une réponse inflammatoire locale) et des potentiels évoqués qui permettaient de détecter des lésions cliniquement asymptomatiques, signant la dissémination spatiale du processus pathologique ; l'IRM cérébrale et médullaire tend à supplanter ces deux techniques depuis les années 1990, ce dont rend compte sa place croissante dans les nouveaux critères diagnostiques de 2001 puis de 2005 [7, 8]. Ceux-ci se doivent d'être suffisamment souples pour pouvoir faire bénéficier au plus vite un maximum de patients présentant effectivement une SEP d'un traitement adapté, tout en conservant une sensibilité et une spécificité élevées, afin de réduire le risque de porter ce diagnostic par excès.

D'un point de vue clinique, radiologique et anatomopathologique, on reconnaît schématiquement deux aspects à la SEP : une atteinte inflammatoire, dont témoignent les poussées récurrentes, l'activité IRM (lésions prenant le contraste en séquences T1 par rupture de la barrière hémato-encéphalique, apparition de nouvelles lésions en séquences T2), l'aspect histologique des plaques de démyélinisation (infiltration tissulaire par des macrophages et des lymphocytes T activés avec fréquemment dépôts associés d'immunoglobulines et de complément), et la sensibilité aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs ; et une atteinte dégénérative que l'on rapproche de la forme progressive de la maladie sur le plan clinique, caractérisée par une aggravation lente mais continue du handicap avec peu ou pas de poussées surajoutées, l'absence de nouvelles lésions prenant le contraste en IRM sur les séquences en T1 mais parfois apparition d'une atteinte parenchymateuse marquée (trous noirs persistants en séquences T1, atrophie cérébrale et médullaire) et une mauvaise réponse aux traitements immunomodulateurs [9]. La perte axonale plus que la démyélinisation semble sous-tendre cette phase de la maladie ; il est maintenant admis qu'elle peut survenir de manière

précoce dans l'évolution de la SEP et qu'elle est un des facteurs majeurs contribuant à l'accumulation d'un handicap irréversible.

On considère habituellement que la progression du handicap relève à la fois de séquelles liées aux poussées antérieures et surtout de mécanismes inhérents à la phase progressive de la maladie [9]. La question de la contribution respective des composantes inflammatoire et dégénérative à ce processus est cruciale pour l'élaboration de stratégies thérapeutiques adaptées : si l'on considère que la seconde est la conséquence de la première, il est licite de s'attacher à réduire l'activité inflammatoire (fréquence des poussées, activité IRM...) dans l'espoir de ralentir la progression du handicap sur le très long terme, et c'est d'ailleurs autour de ce postulat que tous les traitements de fond de la SEP ont été approuvés. Inversement, si comme l'ont suggéré plusieurs études épidémiologiques récentes l'accumulation d'un handicap irréversible survient indépendamment du nombre de poussées antérieures - ce qui revient à dire de manière simplifiée que la part dégénérative, progressive de la maladie n'est que peu influencée par la part inflammatoire -, la réduction de leur fréquence en devient un objectif thérapeutique beaucoup moins pertinent. Ces données ne sont probablement contradictoires qu'en apparence : une lésion inflammatoire focale doit se trouver en zone éloquente pour trouver une expression clinique - la poussée - et on sait par ailleurs que l'activité IRM de la maladie est environ dix à vingt fois supérieure à celle que laisse entrevoir la seule clinique [9] ; la poussée doit donc être vue comme un marqueur très indirect du processus pathologique en cause, expliquant sans doute sa faible valeur prédictive sur le handicap à long terme. La nature précise des liens unissant inflammation et dégénérescence et leur contribution individuelle à la progression du handicap seront peut-être clarifiées dans les années à venir grâce à l'étude sur le très long terme de cohortes de patients traités par immunomodulateurs et leur comparaison avec des

cohortes historiques. A ce titre, les premières publications disposant d'un recul suffisant semblent montrer un impact favorable des interférons-β sur la progression du handicap [11].

Les traitements de fond proposés diffèrent selon l'agressivité de la maladie et sa forme évolutive : ils reposent à l'heure actuelle sur les immunomodulateurs (interférons-β, acétate de glatiramer) et les immunosuppresseurs, sélectifs (natalizumab) ou non (mitoxantrone, cyclophosphamide...). De multiples molécules agissant directement ou indirectement sur le système immunitaire sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques randomisés, avec des molécules administrées par voie orale comme les inhibiteurs des récepteurs sphingosine-1-phosphate (fingolimod), la cladribine, le fumarate ou la tériflunomide et les anticorps monoclonaux (alemtuzumab, rituximab...). Les approches thérapeutiques centrées sur les mesures de neuroprotection ou les capacités de remyélinisation endogène restent encore du domaine de la recherche.

## *2 - ÉVALUATION DU HANDICAP*

L'estimation objective de la sévérité de la maladie grâce à des échelles validées, répondant à des qualités psychométriques précises (pertinence, fiabilité, reproductibilité, sensibilité...) est nécessaire à au moins trois titres : d'une part, pour permettre un suivi individuel standardisé des patients atteints de SEP, facilitant l'évaluation de leur réponse au traitement ; d'autre part, elles servent d'outils de mesure indispensables à tout essai thérapeutique ; enfin, elles autorisent la comparaison de grandes cohortes de patients au niveau international dans le cadre d'études épidémiologiques, facilitant la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie et de l'efficacité des traitements immunomodulateurs de fond en situation réelle. Ces instruments sont d'autant plus nécessaires à l'étude d'une maladie comme la SEP que son cours évolutif est par nature hautement imprévisible. Plusieurs questions se posent au clinicien au moment du choix d'une échelle de mesure : doit-elle être générique ou

spécifique à la SEP ? L'évaluation doit-elle reposer sur les constatations du médecin, présumées objectives, ou au contraire sur le vécu du patient, peut-être plus subjectif mais au final probablement plus pertinent ?

Depuis plus de vingt ans, l'échelle de sévérité la plus utilisée en pratique neurologique quotidienne comme en recherche clinique est l'EDSS (Expanded Disability Status Scale), développée par Kurtzke en 1983 dans sa version finale [12]. Elle mesure le handicap lié à la SEP, de 0 (aucun symptôme et examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP) par paliers de 0,5 point, soit 20 niveaux de handicap possibles. Son caractère ordinal et non strictement linéaire empêche l'utilisation de tests statistiques simples comme le calcul de moyennes. De 0 à 4, l'EDSS tend à rendre compte des données issues de l'examen neurologique, tandis que de 4 à 7 il reflète essentiellement les difficultés croissantes à la marche à travers l'estimation du périmètre de marche et des aides nécessaires aux déplacements (canne, fauteuil roulant) ; au-delà de 7, il évalue le degré de dépendance de patients ayant par définition perdu l'usage de la marche. Les scores 4 (difficulté à la marche mais périmètre de marche supérieur à 500 mètres, sans aide ni repos), 6 (marche nécessitant une aide unilatérale) et 7 (fauteuil roulant) sont considérés comme étant des « scores-clés », du fait de leur définition peu équivoque et de leur fiabilité, même lors d'évaluations rétrospectives ; leur robustesse a été confirmée par la confrontation des résultats de nombreuses études épidémiologiques, qui retrouvent des délais d'atteinte d'un EDSS 4, 6 et 7 relativement concordants d'une étude à l'autre [13].

La facilité d'utilisation de l'EDSS explique son succès qui ne s'est pas démenti jusqu'à nos jours, mais qui doit être tempéré par plusieurs limitations. Premièrement, à partir du score 4, l'EDSS mesure avant tout le retentissement de la maladie sur les membres inférieurs, en particulier sur le plan moteur ; les atteintes cognitive, visuelle ou des membres supérieurs ainsi que la fatigue, potentiellement tout aussi invalidantes pour

les patients que les troubles de la marche, sont mal appréhendées par l'EDSS. Deuxièmement, cette échelle souffre d'une grande variabilité inter- et intra-observateur, qui varie elle-même en fonction du degré de handicap avec une concordance maximale pour les scores les plus élevés. Troisièmement, elle est peu sensible - la sensibilité étant définie par la capacité à détecter rapidement une variation cliniquement significative - et là encore, cette sensibilité n'est pas la même selon le spectre de l'échelle dans lequel on se trouve ; cela est en partie lié à la distribution des patients le long des scores de handicap, idéalement homogène mais qui pour l'EDSS tend à être bimodale, une grande partie des patients étant regroupée autour d'un nombre limité de scores. Enfin, l'EDSS reste essentiellement assujetti aux constatations du médecin et ne prend pas en compte le vécu du patient, à travers par exemple une estimation de sa qualité de vie. Toutes ces considérations sont bien entendu fondamentales dans le cadre d'un essai thérapeutique, puisque l'outil de mesure utilisé - avec ses limites éventuelles - conditionne en partie le résultat obtenu, posant la question cruciale et jusqu'à présent non résolue du critère de jugement principal des essais cliniques dans la SEP.

La nécessité de développer des instruments d'évaluation plus sensibles s'est paradoxalement imposée aux cliniciens du fait des progrès thérapeutiques réalisés durant les quinze dernières années. L'efficacité démontrée de traitements de fond comme les interférons-β ou l'acétate de glatiramer ne rend plus éthique le maintien de groupes de patients traités par placebo dans les essais cliniques, et, bien que la comparaison des groupes traités avec les données issues de cohortes historiques ait pu être avancée comme solution par certains auteurs, il n'en demeure pas moins nécessaire de recourir à de nouveaux outils de mesure. Les motivations sont également d'ordre économique puisque pour pouvoir détecter la réelle efficacité d'un traitement dans une maladie comme la SEP qui évolue sur plusieurs décennies, tout essai clinique se doit de recruter un nombre important de patients avec un suivi étalé sur de nombreuses années et ce malgré

l'utilisation de marqueurs indirects comme l'activité IRM. Ce constat a motivé l'élaboration à partir des années 1990, sous l'impulsion notamment de la National Multiple Sclerosis Society américaine, d'échelles dites composites comme la MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) [14] qui, en combinant les scores chiffrés de plusieurs sous-échelles évaluant différents champs de handicap (cognitif, membres supérieurs, membres inférieurs), se montrent plus sensibles que l'EDSS ; la MSFC a en outre l'avantage d'être continue et non ordinale et de bénéficier d'une faible variabilité inter- et intra-observateur. En parallèle, des grilles d'auto-évaluation comme le MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale) ont été développées à l'attention des patients afin de pouvoir apprécier au mieux le retentissement tant physique que psychique de la maladie sur leur état de santé [15].

Bien que ces nouveaux outils de mesure permettent d'améliorer la qualité méthodologique des essais thérapeutiques, l'EDSS demeure l'échelle de sévérité la plus utilisée dans les grandes études de cohorte portant sur l'histoire naturelle ou sous traitement de fond de la SEP. Cela tient en partie à l'expérience accumulée avec ce système d'évaluation, mais aussi à sa fiabilité quand il est employé à bon escient, par exemple autour de scores-clés comme les EDSS 4, 6 ou 7.

Des outils statistiques plus ou moins élaborés ont en outre été établis à partir de l'EDSS afin d'en dériver une valeur pronostique, comme par exemple l'indice de progression, qui rapporte le score EDSS à la durée de la maladie, ou plus récemment le score MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) qui permet de comparer le handicap d'un patient à un moment *t* à la répartition du handicap au sein d'une cohorte de patients dont la maladie évolue depuis la même durée [16]. Pour le moment, leurs applications pratiques restent néanmoins cantonnées au seul domaine de la recherche clinique et ne permettent pas encore de prédire la sévérité de la maladie au niveau individuel.

## 3 - DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES. HISTOIRE NATURELLE DE LA SEP

### *3.1 Épidémiologie de la SEP : intérêts et limites*

Étudier l'épidémiologie de la SEP présente un triple intérêt. D'un point de vue de santé publique, une bonne connaissance des statistiques de morbidité (incidence, prévalence) et de mortalité ainsi que du degré de handicap parmi les personnes atteintes permet d'optimiser l'allocation de ressources dédiées aux structures de soins (aigus ou chroniques) et de recherche. Deuxièmement, les fluctuations temporelles et géographiques d'incidence et de prévalence ainsi que l'analyse de cas familiaux permettent dans une certaine mesure de générer des hypothèses étiologiques et de mieux cerner la part respective des facteurs génétiques et environnementaux dans la susceptibilité à la maladie - historiquement, c'est sans doute cet aspect qui a d'ailleurs le plus contribué à l'essor de l'épidémiologie de la SEP. Enfin, le suivi à long terme de grandes cohortes de patients autorise une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la maladie et de ses facteurs pronostiques, avec des implications thérapeutiques évidentes.

L'influence de la génétique dans le développement de la maladie a été démontré de manière formelle par la comparaison du taux de concordance entre jumeaux mono- et dizygotes : alors qu'il est estimé à 30 % chez les premiers, il est six fois moins élevé lorsque les jumeaux sont dizygotes [3]. L'interprétation en est double : le facteur génétique est certes important mais non suffisant à lui seul pour rendre compte de l'ensemble du risque de développer la maladie, comme c'est le cas dans d'autres affections polygéniques où la contribution individuelle de chaque gène de susceptibilité est supposée faible. Le rôle de l'environnement a pu être appréhendé par des approches classiques d'épidémiologie descriptive comparant l'incidence et la prévalence de la SEP au

sein de différentes régions du monde ou parmi des populations ayant migré d'une zone géographique à l'autre. L'analyse des données ainsi obtenues doit toutefois rester prudente et se faire à la lumière des nombreuses limites méthodologiques inhérentes à ce type d'études, dont les principales sont des méthodes de recensement inhomogènes, la comparaison entre populations de structures démographiques différentes et la variabilité dans l'accès au système de soins [17].

L'estimation précise de l'incidence, de la prévalence, de la mortalité est en effet tributaire de multiples facteurs. Outre la performance intrinsèque du système de soins, en partie liée dans le cas de la SEP au nombre de neurologues par habitants et à l'accessibilité à l'IRM, il convient par exemple de déterminer le mode de recensement des patients (registres hospitaliers ou de médecine générale, réseaux de soins, données issues des Caisses d'Assurance Maladie...), dont chacun comporte des biais qui lui sont propres. Les registres hospitaliers tendent à colliger les cas les plus sévères et à exclure les personnes non traitées (formes bénignes ou au contraire très évoluées, en situation d'échec thérapeutique), raison pour laquelle les statistiques fournies par les réseaux de soins leur sont préférables dans une démarche d'épidémiologie descriptive ; les données des Caisses d'Assurance sont dans une certaine mesure tributaire du type de couverture sociale propre à chaque pays et de l'existence de traitements efficaces, des avancées thérapeutiques significatives pouvant se traduire par une augmentation artificielle de l'incidence et de la prévalence de la maladie (sensibilisation accrue du corps médical, hausse du nombre de demandes d'exonération du ticket modérateur...) ; enfin, l'exhaustivité du recensement effectué par les réseaux de soins est en partie sous la dépendance de facteurs locaux.

De même, la comparaison de statistiques brutes de morbidité entre différentes zones géographiques peut amener à tort à conclure à l'existence de différences

significatives si l'on ne prend pas en compte la structure démographique des populations étudiées - la SEP présente en effet la particularité de toucher principalement la femme jeune -, difficulté qui est habituellement contournée par l'utilisation de taux standardisés pour l'âge et pour le sexe [17]. Les fluctuations temporelles d'incidence entre zones géographiques ou au sein d'une même zone doivent aussi être considérées avec d'autant plus de prudence qu'elles sont souvent interprétées comme reflétant l'implication de facteurs environnementaux précis, alors qu'elles ne s'expliquent quelquefois que par un meilleur recensement des patients, par l'amélioration des moyens diagnostiques ou encore par le phénomène statistique de régression à la moyenne.

Les hypothèses étiologiques formulées sur la base des études descriptives sont dans un deuxième temps validées ou infirmées dans une approche d'épidémiologie analytique grâce à des études d'observation (études cas-témoins, de cohorte...). Les résultats en ont été plutôt décevants puisqu'à ce jour aucun facteur de risque environnemental (agent infectieux bactérien ou viral, vaccin, substances toxiques comme les solvants organiques, stress, traumatisme, climat, régime alimentaire...) n'a pu être identifié avec certitude comme étant déterminant au développement de la SEP [17]. Cela ne fait sans doute que refléter le caractère complexe de cette affection, dont on considère qu'elle résulte de l'interaction de facteurs environnementaux multiples au sein d'une personne génétiquement susceptible.

### *3.2 La SEP en France et dans le monde*

La SEP affecte préférentiellement l'adulte jeune (2 femmes pour 1 homme) et semble plus fréquente parmi les populations d'origine caucasienne. L'incidence culmine pendant la troisième décennie, la prévalence pendant la quatrième décennie et la mortalité pendant la septième décennie. L'âge moyen au diagnostic est de 30 ans environ,

bien que des formes dites pédiatriques débutant dans la petite enfance ou des formes à début tardif, au-delà de 60 ans, soient bien décrites. La prévalence de la maladie varie selon les régions du monde de moins de 30 à plus de 100 cas pour 100 000 habitants [17] et l'existence d'un effet de la latitude a été proposé, la prévalence augmentant à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur avec des valeurs maximales dans le nord de l'Europe, en Amérique du Nord et au Canada. Ces données reposent toutefois sur des enquêtes épidémiologiques quelquefois anciennes et l'importance du gradient Nord-Sud tend à se réduire dans des études plus récentes, d'autant que l'on considère les taux de prévalence standardisés pour l'âge et pour le sexe ; les différences de prévalence au sein d'une même zone géographique n'en sont pas moins parfois considérables. On estime actuellement la prévalence en Europe à 83 cas pour 100 000 habitants et le taux d'incidence annualisé à 4,3 cas pour 100 000 habitants [18] ; la maladie est plus rare au Japon (prévalence estimée inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants). Certaines minorités ethniques vivant dans des zones de prévalence élevée apparaissent moins à risque de développer la maladie que le reste de la population.

En France, les études menées à partir des années 1970 - pour certaines grevées de biais méthodologiques du fait de leur mode de recensement basé sur des registres hospitaliers - situaient le taux d'incidence annualisé de la SEP entre 2 et 4 cas pour 100 000 habitants et sa prévalence aux alentours de 40 cas pour 100 000 habitants, avec des valeurs extrêmes allant de 25 à 58 cas pour 100 000 habitants. L'enquête menée par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) en 1994 sur la prévalence des 30 affections de longue durée (ALD) retrouva des chiffres similaires puisque la prévalence de la SEP était estimée à 37 à 47 cas pour 100 000 habitants. Le taux d'incidence annualisé mesuré dans la ville de Dijon entre 1993 et 1997 était de 4,3 cas pour 100 000 habitants (6,1 pour les femmes et 3,3 pour les hommes) [19].

Deux enquêtes nationales publiées au début des années 2000 ont retrouvé des valeurs supérieures, tant pour l'incidence que pour la prévalence : l'une de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) portant sur l'incidence - évaluée grâce au nombre d'attributions de l'exonération du ticket modérateur durant l'année 1999 au titre de l'ALD - et la prévalence de la SEP à partir d'un échantillon de 50 286 333 personnes, soit 83 % de la population [20] ; l'autre de la Mutuelle Sociale Agricole (MSA) concernant la prévalence de la maladie au 1er Janvier 2003 sur la base d'un échantillon de 4 098 477 personnes, soit 7 % de la population [21].

Les statistiques de morbidité ainsi obtenues chiffraient le taux d'incidence annualisé à 7,9 cas pour 100 000 personnes protégées et la prévalence entre 65,5 (96,3 pour les femmes et 41,9 pour les hommes) et 90,3 cas pour 100 000 personnes protégées, chacune des études mettant en évidence un gradient décroissant Nord-Est/Sud-Ouest. Il est toutefois admis que l'évaluation de l'incidence a probablement été surestimée du fait de l'arrivée des traitements immunomodulateurs en France à partir de 1996, ce qu'ont confirmé des études ultérieures. Le mode de recensement - données issues des Caisses d'Assurance - introduit également des biais potentiels.

Trois études émanant de réseaux de soins régionaux (Auvergne, Bretagne, Lorraine) spécifiquement dédiés à la SEP ont retrouvé des taux d'incidence annualisés compris entre 3,6 et 5,5 cas pour 100 000 habitants [22-24] ; la prévalence en Lorraine - il est vrai l'une des plus élevées en France - a été estimée à 120 cas pour 100 000 habitants [24].

Les enquêtes réalisées au cours des dernières années, malgré leur hétérogénéité méthodologique tant sur le plan de leur assise géographique (villes, régions, études nationales) que de leur mode de recensement (registres hospitaliers, Caisses d'Assurance Maladie, réseaux de soins), laissent donc entrevoir des valeurs d'incidence et de

prévalence plus élevées que celles des estimations antérieures, la prévalence étant vraisemblablement bien supérieure à 50 cas pour 100 000 habitants. Ainsi, la CNAM recensait 54 647 personnes en ALD pour sclérose en plaques en 2006, soit un taux de 97 cas pour 100 000 personnes protégées. Même si de nombreux facteurs indirects peuvent en partie expliquer ces tendances, il n'en demeure pas moins crucial de déterminer si elles ne résultent pas en plus de facteurs environnementaux directement impliqués dans la survenue de la maladie. Seule la répétition des enquêtes épidémiologiques à intervalles réguliers semblera en mesure d'apporter des éléments de réponse.

### *3.3 Histoire naturelle*

Une bonne connaissance de l'histoire naturelle de la SEP est d'autant plus nécessaire que son cours évolutif est par nature hautement imprévisible et sa sévérité très variable d'un patient à l'autre, ce qui rend difficile l'information des patients à l'échelle individuelle et complique parfois les choix thérapeutiques. D'importants progrès ont été accomplis dans ce domaine grâce à la mise en place à partir des années 1950 de grandes cohortes de patients bénéficiant d'un suivi longitudinal standardisé et grâce au traitement informatisé des données ainsi obtenues.

Depuis la fin des années 1990 et l'arrivée sur le marché de traitements ayant un impact sur l'évolution spontanée de la maladie (« *disease modifying treatments* »), l'étude de l'histoire naturelle de la SEP se voit *de facto* remplacée par celle de la maladie sous traitement, dont des données récentes semblent d'ailleurs confirmer le bénéfice à plus long terme sur la prévention du handicap [11, 25]. Outre les questions cruciales du pronostic individuel et de l'évaluation thérapeutique, le suivi longitudinal de grandes cohortes de patients a également permis une meilleure compréhension de l'articulation entre poussées et progression du handicap, générant ainsi des hypothèses physiopathologiques nouvelles.

En termes de mortalité, la SEP réduit probablement l'espérance de vie de moins de 10 ans. Alors que celle-ci était supposée ne pas dépasser une quinzaine d'années à partir du diagnostic dans la première moitié du XX$^{ème}$ siècle, la plupart des études actuelles retrouvent une médiane de survie supérieure à 30 ans [13]. L'enquête réalisée à partir du registre national danois sur la période 1949-1996 a permis de préciser que la réduction de l'espérance de vie qui avoisinait 10 ans quand la maladie avait débuté dans les années 1950 était plus proche de 5 ans dans le sous-groupe de patients dont la maladie avait débuté dans les années 1980, indépendamment de l'allongement de la durée de vie dans le reste de la population danoise [26]. Plus de la moitié des décès semble directement liée à la SEP, du fait notamment de complications thrombo-emboliques ou infectieuses et d'un risque accru de suicide par rapport à la population générale.

La grande variabilité évolutive de la SEP est illustrée par l'existence, aux deux extrémités du spectre clinique, de formes bénignes - voire asymptomatiques, de découverte fortuite - ou au contraire de formes fulminantes rapidement fatales en l'absence de traitement approprié, comme c'est parfois le cas des variantes pseudo-tumorales dites de Marburg, Schilder ou Baló. Bien que la définition exacte des formes bénignes reste débattue, on admet généralement qu'elles se traduisent par l'absence de gêne ambulatoire significative 15 à 20 ans après le début de la maladie ; elles concerneraient jusqu'à 25 % des patients, essentiellement des femmes jeunes débutant sur un mode rémittent par des troubles sensitifs ou une névrite optique. La portée pratique de ce concept reste toutefois limitée pour deux raisons : d'une part, il s'agit d'une modalité évolutive qui ne peut être définie qu'a posteriori et d'autre part, les études épidémiologiques disposant d'un recul suffisant tendent à montrer qu'une proportion significative de patients initialement « bénins » finit néanmoins par s'aggraver avec le temps, rejoignant l'évolution habituelle des autres patients atteints de SEP [27].

L'histoire naturelle de la SEP est dominée par deux évènements cliniques majeurs que sont les poussées et la phase progressive. Pour les formes à début rémittent, le taux annualisé de poussées se situe aux alentours de 0,5 - soit une poussée tous les deux ans - et tend à diminuer spontanément avec le temps. La conversion en forme secondairement progressive, qui marque un tournant évolutif annonçant une moindre sensibilité aux traitements de fond et l'accumulation lente mais inexorable d'un handicap sévère, se fait à un taux de 2 à 3 % des patients par an et a lieu après une médiane de 19 ans [13]. Ce délai est d'autant plus court que la maladie débute à un âge tardif, alors que l'influence des autres paramètres cliniques semble soit faible, soit inexistante.

L'analyse - concordante - de plusieurs grandes cohortes a permis de déterminer que les délais médians pour atteindre un score EDSS irréversible de 4 (difficulté à la marche mais périmètre de marche supérieur à 500 mètres, sans aide ni repos), 6 (marche nécessitant une aide unilatérale) et 7 (fauteuil roulant) à partir du début de la maladie étaient de 8, 20 et 30 ans respectivement [13]. Les études épidémiologiques les plus récentes suggèrent toutefois que ces délais ont augmenté, reflétant peut-être l'efficacité des traitements immunomodulateurs de fond [11, 25, 28] même si des modifications environnementales ne peuvent être exclues. Il est bien établi qu'un jeune âge au début de la maladie et une évolution de type rémittente sont associés à des délais d'atteinte d'un handicap irréversible plus longs, à l'inverse des formes à début tardif et des formes progressives primaires : ainsi, les délais d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7 sont de 11, 23 et 33 ans pour les formes rémittentes alors qu'ils ne sont que de 0, 7 et 13 ans pour les formes progressives primaires [13].

D'autres facteurs liés aux caractéristiques des poussées comme un début monosymptomatique, une récupération clinique complète, une durée prolongée entre les deux premières poussées et un faible nombre de poussées dans les premières années de la

maladie semblent également augurer d'un meilleur pronostic tandis que la valeur prédictive d'autres paramètres cliniques comme le sexe ou la localisation de l'atteinte neurologique initiale (névrite optique, syndrome médullaire...) reste discutée [29]. Le handicap accumulé durant les 5 premières années de la maladie de même que certaines variables IRM seraient prédictifs de la sévérité à l'échelle individuelle.

L'influence des poussées sur le pronostic à long terme a néanmoins été relativisée récemment, allant à l'encontre de l'intuition selon laquelle elles étaient le déterminant principal de l'accumulation du handicap dans la SEP. Alors que certaines de leurs caractéristiques (fréquence, caractère complet ou incomplet de la récupération...) influencent les délais d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7 à partir du début de la maladie, cet effet disparaît lorsque l'on considère le délai pour passer d'un EDSS 4 à 6 ou 6 à 7 [30, 31]. De même, l'évolution du handicap est comparable dans les formes progressives primaires et secondairement progressives, qu'il y ait ou non des poussées surajoutées [30, 32]. Autrement dit, une fois un certain seuil de handicap atteint, tout semble indiquer que la maladie évolue indépendamment des évènements antérieurs et en particulier des poussées, processus parfois qualifié d' « amnésique » [31]. Ce constat a des implications majeures puisque les critères d'efficacité utilisés dans la plupart des essais thérapeutiques reposent sur la réduction à court terme de la fréquence des poussées, avec l'idée implicite que cela ralentira l'accumulation du handicap à plus long terme.

La dimension de l'âge a également été réévaluée ces dernières années, alors que la majorité des études épidémiologiques avait pendant plusieurs décennies raisonné en termes de *délai* jusqu'à l'atteinte d'un niveau de handicap donné. Il a été observé que les formes rémittentes débutent vers 30 ans et évoluent en formes secondairement progressives vers 38 ans ; c'est à peu près au même âge que débutent les formes progressives primaires, suggérant indirectement que ce ne sont pas les poussées qui

déterminent la survenue de la phase secondairement progressive [32]. De plus, les âges médians auxquels de grandes cohortes de patients atteignent les scores EDSS de 4, 6 et 7 se situent autour de 44, 57 et 63 ans respectivement et, de manière très surprenante, le profil évolutif initial (rémittent ou progressif) n'influence que très peu ces valeurs : alors que les formes rémittentes étaient réputées être de meilleur pronostic que les formes progressives primaires - ce qui reste vrai si l'on raisonne en termes de délai -, chacun des groupes de patients doit en moyenne recourir à une canne ou à un fauteuil roulant à des âges similaires [33]. De manière intéressante, le paramètre clinique le plus fortement corrélé à l'âge auquel on atteint un niveau de handicap donné était l'âge auquel la maladie débute : plus elle commence tôt, plus l'âge auquel on présente un handicap sévère sera bas et inversement, données confirmées récemment par l'étude sur le long terme de formes pédiatriques de SEP [34]. Ces données nuancent l'idée répandue selon laquelle ces formes seraient de meilleur pronostic que les formes à début tardif, qui une fois encore repose sur le fait que le temps mis pour atteindre un certain niveau de handicap est plus long lorsque la maladie se déclare à un jeune âge.

Les progrès accomplis dans la compréhension de l'histoire naturelle de la SEP suggèrent donc que le handicap que présente un patient à un moment donné est en grande partie déterminé par son âge et non par le cours évolutif initial (rémittent ou progressif) ni par les caractéristiques des poussées lorsqu'elles sont présentes. Cela pose la question du rôle respectif des phénomènes inflammatoires et dégénératifs à l'oeuvre dans la SEP et renvoie au problème central du lien entre démyélinisation, perte axonale et handicap irréversible. Considérant que l'évolution de la maladie serait un phénomène essentiellement dépendant de l'âge et à la lumière des études récentes consacrées au pronostic à long terme des formes pédiatriques de SEP, nous avons voulu explorer les caractéristiques démographiques et évolutives des formes tardives de la maladie à partir de la cohorte lorraine des patients atteints de SEP (LORSEP).

## *4 - LES FORMES À DÉBUT TARDIF (≥ 50 ANS)*

Alors que les critères diagnostiques de Schumacher (1965) stipulaient explicitement que l'âge au début de la maladie devait se situer entre 10 et 50 ans, il fut progressivement reconnu que des formes à début tardif existaient et qu'elles présentaient un profil clinique et évolutif singulier. Les critères de Poser (1983) proposèrent ainsi de limiter l'inclusion dans des essais thérapeutiques aux patients dont l'âge de début de la maladie était inférieur à 59 ans, tandis que les critères de McDonald (2001) n'imposèrent plus aucune restriction d'âge même si le comité de rédaction jugea qu'ils s'appliqueraient au mieux à des patients âgés de 10 à 59 ans [7]. Cette évolution reflète en partie la mise à disposition d'outils diagnostiques de plus en plus sophistiqués comme la recherche de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien puis surtout l'IRM, réduisant le risque d'erreur diagnostique.

La question de l'âge au début de la maladie pose le problème de la distinction entre l'âge aux premiers symptômes et l'âge au moment du diagnostic, qui peuvent différer de plusieurs années. Plusieurs aspects doivent être pris en considération. Premièrement, il est admis que le processus physiopathologique conduisant à la SEP commence bien avant les premières manifestations cliniques, comme le suggère la découverte parfois fortuite en IRM de lésions cérébrales chez des patients qui développeront dans les années suivantes une authentique SEP. La durée même approximative de cette phase « latente » reste toutefois très difficile à estimer pour d'évidentes raisons méthodologiques. Deuxièmement, la nature des symptômes inauguraux, en principe aléatoire, va influencer le délai avec lequel le patient va consulter : autant ce délai sera bref dans le cas d'une névrite optique ou d'un syndrome médullaire d'aggravation rapide, autant il sera vraisemblablement plus long dans le cas de manifestations sensitives isolées. Enfin, lorsque l'âge aux premiers symptômes diffère de l'âge au diagnostic, il doit être précisé rétrospectivement par l'interrogatoire ce qui est

source de biais, tant de la part du médecin que du patient (biais de rappel, troubles cognitifs, fatigue...).

Dans la plupart des grandes séries, l'âge au début de la maladie est inférieur à 20 ans dans 10 % des cas, compris entre 20 et 40 ans dans 70 % des cas et supérieur à 40 ans dans 20 % des cas [13]. Les formes à début tardif, traditionnellement définies par un début après l'âge de 50 ans, représenteraient moins de 10 % des patients, de 4 à 9,4 % en fonction des études [35-38] avec un âge moyen au diagnostic compris entre 53 et 57 ans ; le début après 60 ans est rare et ne concernerait que moins de 1 % des patients. De manière intéressante, l'analyse de l'âge de début de la maladie au sein de membres d'une même fratrie - parfois des jumeaux monozygotes - suggère que cet âge est en partie sous la dépendance de facteurs génétiques [39-41]. La prédominance féminine observée dans la SEP reste valable lorsque l'on considère uniquement les formes à début tardif mais elle y serait moins marquée (rapport de 1,4 à 1,7 femmes pour 1 homme) [42]. Si l'on corrige ces valeurs pour le cours évolutif, on s'aperçoit toutefois que la proportion d'hommes et de femmes est sensiblement identique entre les formes de SEP conventionnelles et celles à début tardif, soit environ 75 % de femmes dans le groupe rémittent et 50 % de femmes dans le groupe progressif primaire [43].

Les symptômes inauguraux des formes à début tardif sont typiquement monosymptomatiques, caractérisés par des troubles de la marche d'aggravation progressive en rapport avec une paraparésie spastique. Les manifestations visuelles de type névrite optique rétrobulbaire sont par contre plus rares, tandis que les différences observées dans la fréquence des autres types de symptômes par rapport aux formes conventionnelles de SEP sont moindres. Une étude a souligné la forte prévalence de troubles dépressifs dans les 2 à 4 ans précédant le diagnostic de SEP [37]. Avec le temps, d'autres déficits neurologiques viennent s'ajouter aux troubles de la marche et la maladie

ne reste monosymptomatique que dans une minorité de cas. L'évolution est progressive d'emblée dans plus de la moitié des cas. Les formes rémittentes - qui semblent exceptionnelles au-delà de 55-60 ans - présentent certaines particularités comme un délai court entre les deux premières poussées, l'existence fréquente de séquelles au décours des poussées et surtout un intervalle de temps réduit jusqu'à la conversion en phase secondairement progressive [42].

*Concernant les examens complémentaires, le rendement diagnostique de l'étude* du liquide céphalo-rachidien reste élevé avec la détection fréquente de bandes oligoclonales, alors que l'intérêt des potentiels évoqués visuels a considérablement diminué depuis l'avènement de l'IRM. Celle-ci présente l'avantage d'apporter des éléments positifs en faveur du diagnostic de SEP lorsque les critères de dissémination spatiale sont réunis et d'écarter un certain nombre de diagnostics différentiels. Les critères de Barkhof-Tintoré semblent toutefois moins spécifiques chez les sujets de plus de 50 ans [44], du fait de la prévalence élevée d'hypersignaux T2 sous-corticaux et périventriculaires en rapport avec l'atteinte des petites artères à destinée cérébrale - prévalence qui augmente avec l'âge [45]. Les lésions prenant le contraste et les localisations cérébelleuses sont moins fréquentes dans les formes à début tardif, à l'inverse des lésions médullaires [38]. En pratique, le tableau clinique de syndrome médullaire lentement progressif amènera le plus souvent à compléter l'IRM médullaire par une IRM cérébrale si la suspicion de SEP persiste.

La question du diagnostic différentiel des formes à début tardif renvoie essentiellement aux causes de myélopathies subaiguës et chroniques, dont la plus fréquente dans cette catégorie d'âge est la myélopathie cervicarthrosique. Les principales étiologies à évoquer par ailleurs sont vasculaires (malformations artério-veineuses), tumorales (compression médullaire lente dans le cadre de tumeurs bénignes par exemple),

carentielles (sclérose combinée de la moelle par carence en vitamine B12), dégénératives dans le cadre de certaines affections du premier motoneurone comme la sclérose latérale primitive ou les paraplégies spastiques familiales, auto-immunes (syndrome de Sjögren) ou plus rarement infectieuses dans des contextes particuliers (infection à HTLV-1 ; tabès). Même si la clinique et les examens complémentaires permettront d'orienter vers une étiologie précise dans la majorité cas, le retard diagnostique n'en demeure pas moins important dans les formes tardives de SEP et concernerait jusqu'à 40 % de ce groupe de patients avec un délai moyen des premiers symptômes au diagnostic de 3 ans [38].

Le pronostic des formes débutant après 50 ans est habituellement considéré comme étant plus sévère que celui des SEP débutant avant 50 ans. Ce point de vue reposait en grande partie sur des études utilisant le calcul de l'indice de progression qui rapporte le score EDSS à la durée de la maladie [35-38, 46], ce qui est critiquable sur le plan méthodologique puisque l'EDSS doit être utilisée comme une échelle ordinale - et non cardinale - et que la vitesse de progression du handicap peut varier chez un même patient à différents stades de la maladie, ce dont ne rend pas compte l'indice. Les études utilisant l'analyse de survie pour estimer le délai du début de la maladie à l'atteinte d'un score EDSS 6 - et à la survenue de la phase secondairement progressive pour les formes rémittentes - ont néanmoins confirmé que la maladie évoluait d'autant plus rapidement que l'âge de début était tardif [31, 47, 48] et cet élément apparaissait régulièrement comme un facteur prédictif de handicap précoce en analyse multivariée [49-53].

Ce rôle pronostique défavorable a pourtant été nuancé récemment. D'une part, il a été observé que l'accumulation d'un handicap irréversible se faisait à la même vitesse lorsque l'on corrige l'âge au début de la maladie pour le mode évolutif : les formes rémittentes de début tardif mettent autant de temps pour atteindre un EDSS 6 que les formes rémittentes de l'adulte jeune et il en irait de même pour les formes progressives

primaires [43]. Autrement dit, la gravité des formes à début tardif serait essentiellement liée à la surreprésentation des formes progressives primaires dans cette catégorie de patients et l'âge de début n'agirait que comme facteur confondant puisqu'il est associé à des formes évolutives différentes chez l'adulte jeune et au-delà de 50 ans [43, 54]. D'autre part, alors que l'âge tardif au début de la maladie est corrélé à des délais rapides d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7, il a été montré que le handicap progressait à la même vitesse à partir d'un EDSS 4 indépendamment cette fois de l'âge de début de la SEP [31]. Troisièmement, les études ayant abordé cette question sous l'angle de l'âge auquel on franchit les différents niveaux de handicap - et non du délai à partir du diagnostic - ont souligné que les formes tardives de SEP atteignaient un handicap sévère à un âge plus avancé que les formes débutant chez l'adulte jeune ou l'adolescent, et que ce sont en conséquent ces dernières qui devraient être considérées comme étant de mauvais pronostic [28, 33, 43, 55, 56]. Enfin, il a été suggéré que des phénomènes inhérents au processus de vieillissement pourraient contribuer à accélérer la progression du handicap après 50 ans, indépendamment de l'âge au début de la maladie [55, 56].

# III - MATÉRIEL ET MÉTHODES

## *1 - LA COHORTE LORSEP*

### *1.1 Structure*

La cohorte LORSEP (« Réseau Lorrain pour la prise en charge des patients atteints de SEP ») entre dans le cadre d'un Réseau de Santé dédié à la SEP et recrute l'ensemble des patients atteints de cette pathologie en Lorraine. Une Association Loi 1901 a été créée officiellement en 2002 et le Réseau LORSEP labellisé en 2003. Le recrutement des patients porte sur ceux examinés au moins une fois par un neurologue de la région et ceci depuis 1996 au CHU de Nancy (qui représente 46% de l'ensemble des patients inclus à ce jour) et depuis le 1er janvier 2002 (recrutement rétrospectif à partir du 1er Mai 2003) chez un neurologue exerçant en libéral ou dans un centre hospitalier non universitaire. Depuis le 1er Mai 2003, la base de données du LORSEP cumule toutes les données de façon prospective, qui sont transmises au Centre d'Epidémiologie Clinique (CEC) du CHU de Nancy qui assure l'hébergement de la base, sa gestion ainsi que son exploitation scientifique. La cohorte apparaît dynamique puisqu'elle prend en compte les entrées (cas incidents, déménagement) et les sorties (déménagement, décès).

Des attachés de recherche clinique (ARC) ont pour mission d'intégrer les données médicales et démographiques dans la base du LORSEP à partir des dossiers des neurologues de la région. Ceux-ci ont tous accepté de participer au réseau avec l'engagement de partager les données des patients atteints de SEP qu'ils suivent, incluant leurs caractéristiques démographiques, les données du diagnostic, les thérapeutiques de fond utilisées, de même que les éléments de suivi clinique et radiologique dont ils disposent. Chaque neurologue a la responsabilité des données transmises au CEC en validant le travail

de recueil des données effectué par les ARC. Une feuille de consentement validée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) est signée par chaque patient.

### *1.2 Traitement des données*

Le besoin d'adopter un langage commun pour la description des patients atteints de SEP a amené à utiliser le logiciel EDMUS ("European Database for Multiple Sclerosis"), largement utilisé par la communauté neurologique en France et en Europe et qui permet de faciliter le suivi médical et l'échange d'informations entre médecins en mettant en exergue les informations les plus pertinentes [57]. EDMUS a déjà largement contribué à la réalisation d'études internationales largement reconnues et a permis d'aboutir à un consensus sur le langage commun à adopter (définitions, classifications...), la nature des données à incorporer et les caractéristiques techniques de base du programme à développer. Le respect de la confidentialité - problème posé par tout système standardisé et automatisé de recueil de données - est assuré par un système de mots de passe hiérarchisé. Il est également possible de rendre anonyme de façon automatique l'ensemble des dossiers d'un même fichier. La CNIL a émis un avis favorable sur l'utilisation de ce système au moment de sa commercialisation.

### *1.3 Validation interne et externe*

Les ARC colligent les données puis les saisissent dans le fichier LORSEP sur EDMUS. De façon mensuelle, tous les nouveaux dossiers ainsi qu'une sélection de dossiers plus anciens tirés au sort sont revus par deux neurologues en charge de la qualité des données. La cohérence globale du dossier et la qualité des données sont revues et

discutées avec les ARC et, si nécessaire, directement avec le neurologue référent. Le CEC possède par ailleurs des procédures de contrôle interne qui lui sont propres : trois fois par an, des extractions de données sont effectuées par un statisticien qui s'assure de la cohérence externe des données saisies (recherche de doublons, données fondamentales manquantes ou impossibles, cohérence entre la table des incapacités irréversibles et des EDSS...).

Les données statistiques déjà issues de la cohorte LORSEP concernant l'histoire naturelle de la SEP apparaissent largement en accord avec les principales publications françaises ou internationales, apportant des arguments indirects en faveur de la validité de structure de cette base de données. En comparaison avec d'autres cohortes françaises, la cohorte lorraine paraît avoir une durée de suivi plus importante que la moyenne, donc avec un taux d'évolution secondairement progressive plus important également. Les EDSS apparaissaient aussi globalement plus élevés ce qui semble là encore être une conséquence de la durée de suivi plus importante. Ces éléments sont également en faveur d'une bonne cohérence des données de la cohorte du LORSEP.

## *2 - RECUEIL DES DONNÉES*

### *2.1 Données cliniques*

L'extraction des données issues de la cohorte LORSEP, informatisées à l'aide du logiciel EDMUS, a été effectuée conformément aux procédures en vigueur par un statisticien du Centre d'Épidémiologie Clinique (CHU de Nancy) le 18 Octobre 2007, date de clôture de l'étude. Elle a porté sur l'ensemble des patients inclus dans la base de données depuis sa création en 1996, sur la base soit des critères diagnostiques de Poser

pour les patients inclus avant 2001 (SEP « définie » ou « probable », *Annexe 2,* [6]), soit des critères de McDonald pour les patients inclus après 2001 (*Annexe 2,* [7, 8]).

Ont été pris en considération des paramètres cliniques comme le sexe, l'âge au diagnostic, les symptômes inauguraux ou encore la forme évolutive initiale (début rémittent ou progressif), ainsi que des données issues du suivi longitudinal des patients comme la forme évolutive au moment de la dernière évaluation (c'est à dire la forme évolutive « actuelle » : rémittente, secondairement progressive ou progressive primaire avec ou sans poussées surajoutées), la durée de suivi et le score EDSS. Les formes évolutives initiale et actuelle ont été définies conformément aux recommandations internationales [10]. Pour les formes secondairement progressives, la date de survenue de la phase progressive a systématiquement été rapportée.

### *2.2 Évolution du handicap*

L'évolution du handicap a été appréhendée à l'aide de l'échelle EDSS - qui mesure le handicap lié à la SEP de 0 (aucun symptôme et examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP) [12] - sous deux angles différents : d'une part, en estimant les délais d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 depuis le début de la maladie et d'autre part en estimant les délais d'atteinte des scores EDSS 6 et 7 depuis le score EDSS 4. Cette double approche autorise à distinguer l'effet qu'exercent les facteurs prédictifs d'incapacité sur les phases initiales de la SEP de ceux qu'ils exercent à des stades plus avancés de la maladie. Pour les SEP à début rémittent, l'analyse a également porté sur les délais et les âges d'atteinte de la forme secondairement progressive.

Les scores 4 (difficulté à la marche mais périmètre de marche supérieur à 500 mètres, sans aide ni repos), 6 (marche nécessitant une aide unilatérale) et 7 (fauteuil

roulant) ont été choisis en raison de leur définition peu équivoque et de leur fiabilité, même lors d'évaluations rétrospectives. Une fois un certain score EDSS atteint par un patient, il doit avoir été confirmé à au moins six mois d'intervalle afin d'exclure toute fluctuation transitoire liée par exemple à une poussée récente ou à une infection intercurrente (notion de handicap « irréversible ») et tous les scores ultérieurs attribués à ce patient doivent par définition être supérieurs ou égaux au score EDSS de référence.

L'évolution du handicap a d'abord été estimée pour l'ensemble de la cohorte, puis en analyse univariée en stratifiant la cohorte selon l'âge au début de la maladie (< 50 ans *versus* ≥ 50 ans), puis selon la forme évolutive initiale (début rémittent *versus* début progressif) et enfin selon le sexe. Quand indiqué, l'étude des délais d'atteinte de niveaux de handicap donnés a été complétée par l'étude des âges auxquels ces niveaux ont été atteints.

### *2.3 Analyse statistique*

L'analyse a d'abord consisté en la description brute des données recueillies puis en l'étude des facteurs pronostiques de l'évolution du handicap.

Les variables qualitatives ont été exprimées par leur pourcentage et comparées entre elles quand indiqué par le test du $\chi^2$ ; les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type et comparées entre elles quand indiqué par le test *t* de Student.

Les délais et les âges d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 ainsi que les délais et les âges d'atteinte de la forme secondairement progressive pour les SEP à début rémittent ont été étudiés par analyse de survie. Pour l'estimation des délais d'atteinte des niveaux

prédéfinis de handicap et du délai de survenue de la forme secondairement progressive, la date d'origine correspond à la date de début de la maladie ; pour l'estimation des délais de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 6 ou 7, la date d'origine est la date d'atteinte du score EDSS 4 ; enfin, pour l'estimation des âges auxquels sont atteints les niveaux prédéfinis de handicap et la phase secondairement progressive pour les SEP à début rémittent, la date d'origine est la date de naissance. Les résultats ont été exprimés par leur médiane et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) associés pour chaque estimation au pourcentage de données censurées (patients perdus de vue ou n'ayant pas atteint le niveau de handicap prédéterminé à la date de clôture de l'étude). La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour représenter graphiquement la fonction de survie globale et sans évènement.

Le test du log-rank (analyse univariée) et le modèle de Cox (analyse multivariée) ont permis d'étudier l'effet des différents paramètres (âge au diagnostic, forme évolutive initiale, sexe) testés individuellement puis indépendamment les uns des autres sur la survie des patients. Le cas échéant, l'analyse multivariée a été complétée par la recherche d'interaction entre les différents paramètres étudiés et, en cas d'interaction statistiquement significative, par une analyse par sous-groupes. Les risques relatifs sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Pour l'ensemble des analyses effectuées, une valeur du seuil de significativité $p$ du test < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été menées sur le logiciel SAS 9.1 pour Windows.

L'analyse statistique a été réalisée avec le soutien du Dr Baumann (AHU), épidémiologiste au Service d'Épidémiologie et d'Évaluation Clinique, Centre d'Épidémiologie Clinique CEC-INSERM, Hôpital Marin, CHU de Nancy.

# IV - RÉSULTATS

## *1 - PRÉSENTATION CLINIQUE*

L'analyse a porté sur 3602 patients dont 72,4 % de femmes et 27,6 % d'hommes. L'âge moyen au diagnostic est de 32,5±10,6 ans, avec une proportion de 93,2 % des patients ayant débuté la maladie avant l'âge de 50 ans et de 6,8 % des patients ayant débuté la maladie à ou après 50 ans (*tableau 1)*. La durée moyenne du suivi au moment du recueil des données était de 14,4±9,9 ans. La forme évolutive initiale était de type rémittent chez 88,2 % des patients et de type progressif chez 11,8 % des patients. Parmi les formes à début rémittent, quasiment un tiers des patients (32,9 %) était déjà entré en phase secondairement progressive au moment de l'extraction des données, ce qui représente 29 % de l'ensemble des patients de la cohorte. La sémiologie du premier épisode pouvait être rattachée à une atteinte médullaire dans 46,1 % des cas, à une névrite optique dans 18,7 % des cas, à une atteinte du tronc cérébral dans 9,9 % des cas et à un autre type d'atteinte ou à une atteinte polysymptomatique dans 25,3 % des cas (*tableau 1)*. Les caractéristiques cliniques des patients ayant débuté la maladie avant 50 ans rejoignent logiquement celles de l'ensemble de la cohorte (*tableau 2)* puisqu'ils en constituent la majeure partie.

Les formes à début tardif (≥ 50 ans) sont en moyenne diagnostiquées à l'âge de 55±4,8 ans avec dans notre cohorte un âge maximum au diagnostic de 72 ans. La proportion d'hommes n'apparaît pas plus importante au-delà de 50 ans qu'avant 50 ans (30,9 % *versus* 27,4 % respectivement, p=0,23, *tableau* 2). En revanche, la sémiologie du premier épisode neurologique diffère des formes de l'adulte jeune par une plus grande fréquence des atteintes médullaires - qui représentent ici plus de 60 % du mode de révélation de la maladie - et une moindre fréquence des névrites optiques (5,7 % parmi les

***Tableau 1.*** La cohorte LORSEP : Caractéristiques cliniques et évolutives

| 1. Caractéristiques cliniques | n (%) | Moyenne (± écart-type) |
|---|---|---|
| Patients | 3602 (100) | |
| Femmes | 2608 (72,4) | |
| Hommes | 994 (27,6) | |
| Âge au diagnostic *(années)* | | 32,5 ± 10,6 |
| Début < 50 ans | 3356 (93,2) | |
| Début ≥ 50 ans | 246 (6,8) | |
| Durée de suivi *(années)* | | 14,4 ± 9,9 |
| Forme évolutive initiale | | |
| Rémittente | 3177 (88,2) | |
| Progressive | 425 (11,8) | |
| Forme évolutive actuelle | | |
| Rémittente | 2132 (59,2) | |
| Secondairement progressive | 1045 (29) | |
| Progressive primaire | 425 (11,8) | |
| Sémiologie du 1$^{er}$ épisode | | |
| Médullaire | 1661 (46,1) | |
| Tronc cérébral | 355 (9,9) | |
| Névrite optique | 673 (18,7) | |
| Polysymptomatique ou autre | 913 (25,3) | |
| **2. Évolution du handicap** | **Médiane (IC 95%)** | **Patients censurés (%)** |
| Délai d'atteinte d'un score *(années)* : | *n=3602* | |
| EDSS 4 | 10,9 (10,2-11,6) | 55,6 |
| EDSS 6 | 18,5 (17,3-19,3) | 72,7 |
| EDSS 7 | 30,6 (28,8-31,9) | 87,1 |
| Depuis un score EDSS 4, délai d'atteinte d'un score *(années)* : | *n=1601* | |
| EDSS 6 | 7,9 (7,3-8,3) | 38,5 |
| EDSS 7 | 14,9 (14,3-15,8) | 70,9 |
| Âge à l'atteinte d'un score *(années)* : | *n=3602* | |
| EDSS 4 | 49,1 (48,6-49,8) | 55,5 |
| EDSS 6 | 56,1 (55,1-56,8) | 72,7 |
| EDSS 7 | 67,4 (66,2-68,5) | 87,1 |
| Atteinte d'une forme secondairement progressive *(formes à début rémittent)* | *n=3177* | |
| Délai du diagnostic *(années)* | 20,6 (19,4-21,3) | 67,1 |
| Âge *(années)* | 54 (52,9-54,7) | 67,1 |

formes à début tardif *versus* 19,6 % parmi les formes débutant avant 50 ans, *tableau 2*). La proportion des formes progressives primaires apparaît beaucoup plus élevée que dans le reste de la cohorte puisqu'elles représentent près de la moitié (48%) des formes évolutives de ce groupe de patients. Parmi les formes à début rémittent, 38 % des patients est déjà entré en phase secondairement progressive soit une proportion comparable à celle des patients rémittents dont la maladie a débuté avant 50 ans (*tableau 2*).

***Tableau 2.*** Caractéristiques cliniques selon l'âge au diagnostic

| | Début < 50 ans *(n=3356)* | Début ≥ 50 ans *(n=246)* | p |
|---|---|---|---|
| Patients - *n (%)* | | | 0,23* |
| Femmes | 2438 (72,6) | 170 (69,1) | |
| Hommes | 918 (27,4) | 76 (30,9) | |
| Âge au diagnostic *(années)* - *moyenne (± écart-type)* | 30,9 ± 8,9 | 55,2 ± 4,8 | |
| Durée de suivi *(années)* - *moyenne (± écart-type)* | 14,7 ± 10 | 9,8 ± 5,9 | < 0,0001† |
| Forme évolutive initiale - *n (%)* | | | < 0,0001* |
| Rémittente | 3049 (90,9) | 128 (52) | |
| Progressive | 307 (9,1) | 118 (48) | |
| Forme évolutive actuelle - *n (%)* | | | < 0,0001* |
| Rémittente | 2053 (61,2) | 79 (32,1) | |
| Secondairement progressive | 996 (29,7) | 49 (19,9) | |
| Progressive primaire | 307 (9,1) | 118 (48) | |
| Sémiologie du 1er épisode - *n (%)* | | | < 0,0001* |
| Médullaire | 1509 (45) | 152 (61,8) | |
| Tronc cérébral | 339 (10,1) | 16 (6,5) | |
| Névrite optique | 659 (19,6) | 14 (5,7) | |
| Polysymptomatique ou autre | 849 (25,3) | 64 (26) | |

* *test du* $\chi^2$ † *test t de Student*

## 2 - ÉVOLUTION DU HANDICAP

À l'échelle de l'ensemble de la cohorte, les délais médians d'atteinte de scores EDSS irréversibles 4, 6 et 7 depuis le début de la maladie sont de 10,9 , 18,5 et 30,6 années respectivement (*tableau 1)*. Une fois un score EDSS 4 irréversible atteint, ce qui concerne 44,5 % des patients de la cohorte, les délais médians d'atteinte de scores EDSS irréversibles 6 et 7 depuis le score EDSS 4 sont de 7,9 et 14,9 années respectivement. Les âges médians auxquels les scores EDSS 4, 6 et 7 sont atteints sont de 49,1 , 56,1 et 67,4 ans respectivement (*tableau 1)*. Pour les formes à début rémittent, le délai médian d'atteinte de la forme secondairement progressive à partir du début de la maladie est de 20,6 années, à un âge médian de 54 ans (*tableau 1)*.

Afin de mieux appréhender la valeur pronostique de l'âge tardif au début de la maladie et compte tenu de la prévalence élevée des formes progressives primaires au sein de ce groupe de patients, nous avons successivement évalué en analyse univariée l'influence de l'âge au début de la maladie (< 50 ans *versus* ≥ 50 ans), de la forme évolutive initiale (début rémittent *versus* début progressif) et du sexe sur l'accumulation d'un handicap irréversible. Pour cela, les délais médians d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7 depuis le début de la maladie ont été étudiés par analyse de survie, de même que les délais médians d'atteinte de scores EDSS 6 et 7 depuis un score EDSS 4 lorsque celui-ci a été atteint (*tableaux 3-1 à 3-3 et figures 1, 3 et 4*).

### *2.1 Analyse univariée*

#### *a) Influence de l'âge au début de la maladie*

Pour les SEP débutant avant 50 ans, les délais médians d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7 sont de 11,9 , 19,3 et 31 années respectivement, alors qu'ils ne sont que de 3,7 ,

9 et 14,4 années lorsque la maladie débute à ou après 50 ans, soit de deux à trois fois plus courts selon les niveaux de handicap considérés (p<0,0001 pour toutes les comparaisons, *tableau 3-1 et figure 1A*). À partir d'un score EDSS 4, l'âge tardif au début de la maladie reste corrélé à des délais significativement plus brefs d'atteinte de scores EDSS 6 et 7 (6,9 années *versus* 8 années dans le groupe débutant avant 50 ans pour atteindre un score EDSS 6, p<0,0001 ; 11,4 années *versus* 15 années pour atteindre un score EDSS 7, p=0,0005, *tableau 3-1 et figure 1B*), bien que les différences entre les deux groupes soient beaucoup moins marquées que lorsque l'on considère les délais d'atteinte des scores EDSS depuis le début de la maladie, avec parfois des intervalles de confiance qui se confondent.

***Tableau 3-1.*** *Évolution du handicap selon l'âge au début de la maladie*

| | Âge de début < 50 ans | | p *(log-rank)* | Âge de début ≥ 50 ans | |
|---|---|---|---|---|---|
| Délai d'atteinte d'un score (années) : | *n=3356* | | | *n=246* | |
| | Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) | | Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) |
| EDSS 4 | 11,9 (11-12,6) | 56,9 | < 0,0001 | 3,7 (3,2-5) | 36,6 |
| EDSS 6 | 19,3 (18,5-20,2) | 73,8 | < 0,0001 | 9 (7,7-10) | 57,7 |
| EDSS 7 | 31 (29-32,6) | 87,5 | < 0,0001 | 14,4 (12,1-18,1) | 81,3 |
| | Âge de début < 50 ans | | p *(log-rank)* | Âge de début ≥ 50 ans | |
| Depuis un score EDSS 4, délai d'atteinte d'un score *(années)* : | *n=1445* | | | *n=156* | |
| | Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) | | Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) |
| EDSS 6 | 8 (7,4-8,5) | 39 | < 0,0001 | 6,9 (5-7,4) | 33,3 |
| EDSS 7 | 15 (14,4-16,4) | 70,9 | 0,0005 | 11,4 (9,4-15,1) | 70,5 |

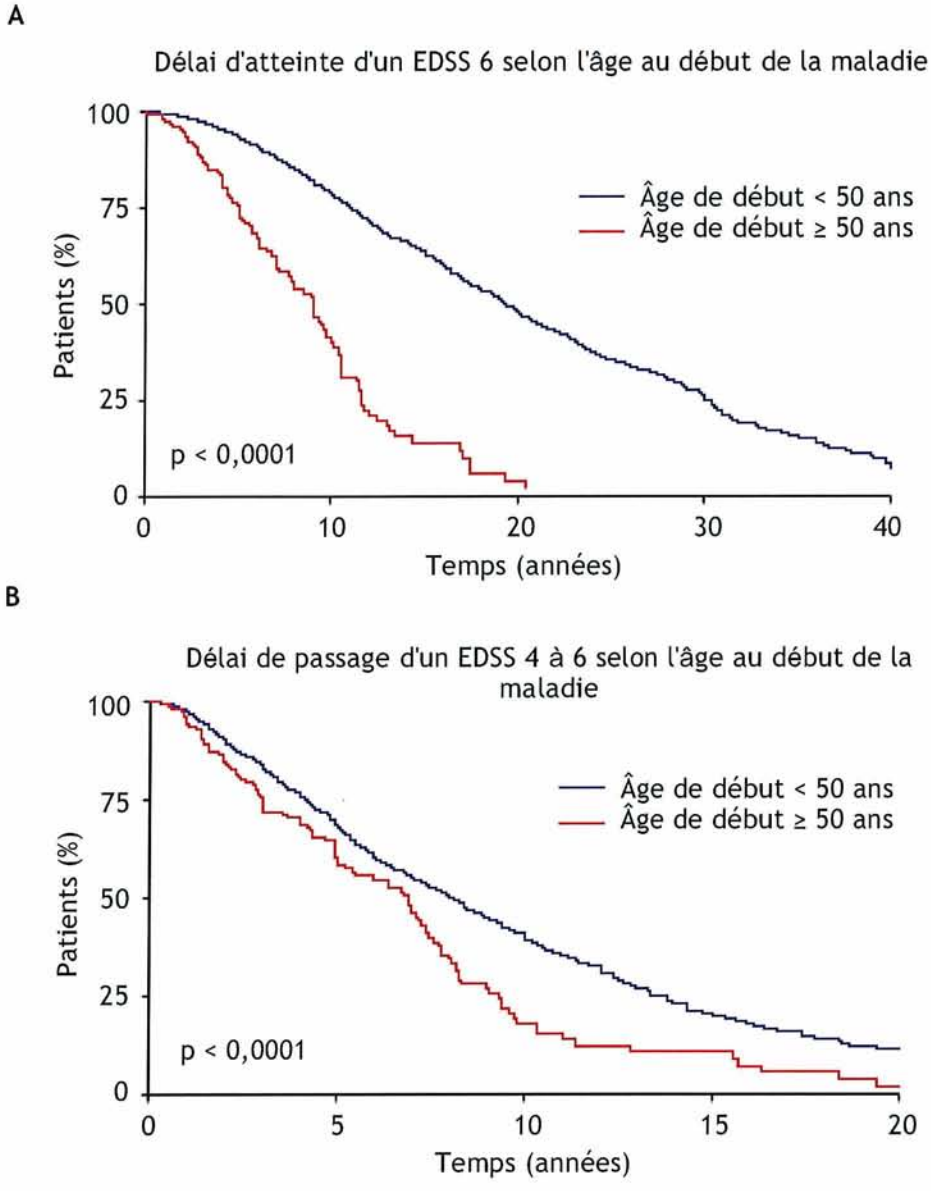


***Figure 1.*** *Courbes de Kaplan-Meier pour les délais d'atteinte d'un score EDSS 6 en fonction de l'âge au début de la maladie, (A) depuis le début de la maladie et (B) depuis un score EDSS 4*

Les âges médians d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7 sont de 47,5 (IC 95% : 46,9-48), 53,6 (IC 95% : 52,8-54,6) et 63,7 (IC 95% : 62,3-65,4) ans pour les SEP débutant avant 50 ans et de 60,3 (IC 95% : 59,6-61,3), 66 (IC 95% : 64,6-67,8) et 73,6 (IC 95% : 70,8-76,2) ans pour les formes débutant à ou après 50 ans ($p<0,0001$ pour toutes les comparaisons).

Concernant les SEP à début rémittent, le délai médian d'atteinte de la phase secondairement progressive est de 20,8 (IC 95% : 19,8-21,6) années dans les formes débutant avant 50 ans mais il n'est que de 10,2 (IC 95% : 7,4-15) années dans les formes à début tardif (*figure 2*, p<0,0001).

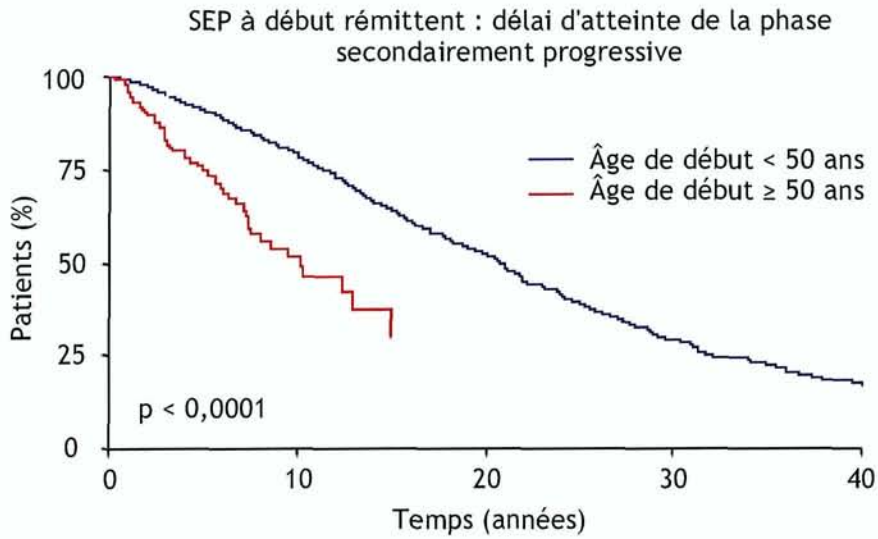


***Figure 2.*** *Courbe de Kaplan-Meier pour les délais d'atteinte de la forme secondairement progressive en fonction de l'âge au début de la maladie*

*b) Influence de la forme évolutive initiale*

La forme évolutive initiale (rémittente ou progressive) semble, au même titre que l'âge au début de la maladie, influencer l'accumulation du handicap dans la SEP. Ainsi, pour les formes à début rémittent, les délais médians d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7 sont de 13,4 , 21 et 32,4 années respectivement ; pour les formes à début progressif, ils ne sont que de 3, 8,8 et 14,4 années (p<0,0001 pour toutes les comparaisons, *tableau 3-2 et figure 3A*). En revanche, le délai mis pour atteindre un score EDSS 6 à partir d'un score EDSS 4 est sensiblement identique entre les deux groupes (8 ans pour les formes à début rémittent *versus* 7,4 ans pour les formes à début progressif, p=0,23 , *tableau 3-2 et figure 3B*). Le délai mis pour atteindre un score EDSS 7 à partir d'un score EDSS 4 est

significativement plus court dans les formes à début progressif (13,8 ans *versus* 15,4 ans pour les formes à début rémittent, p=0,03 , *tableau 3-2*), mais la différence entre les deux groupes n'est que de moins de deux ans alors qu'elle peut varier du simple au double ou au triple lorsque l'on considère les délais d'atteinte des scores EDSS 4, 6 ou 7 depuis le début de la maladie.

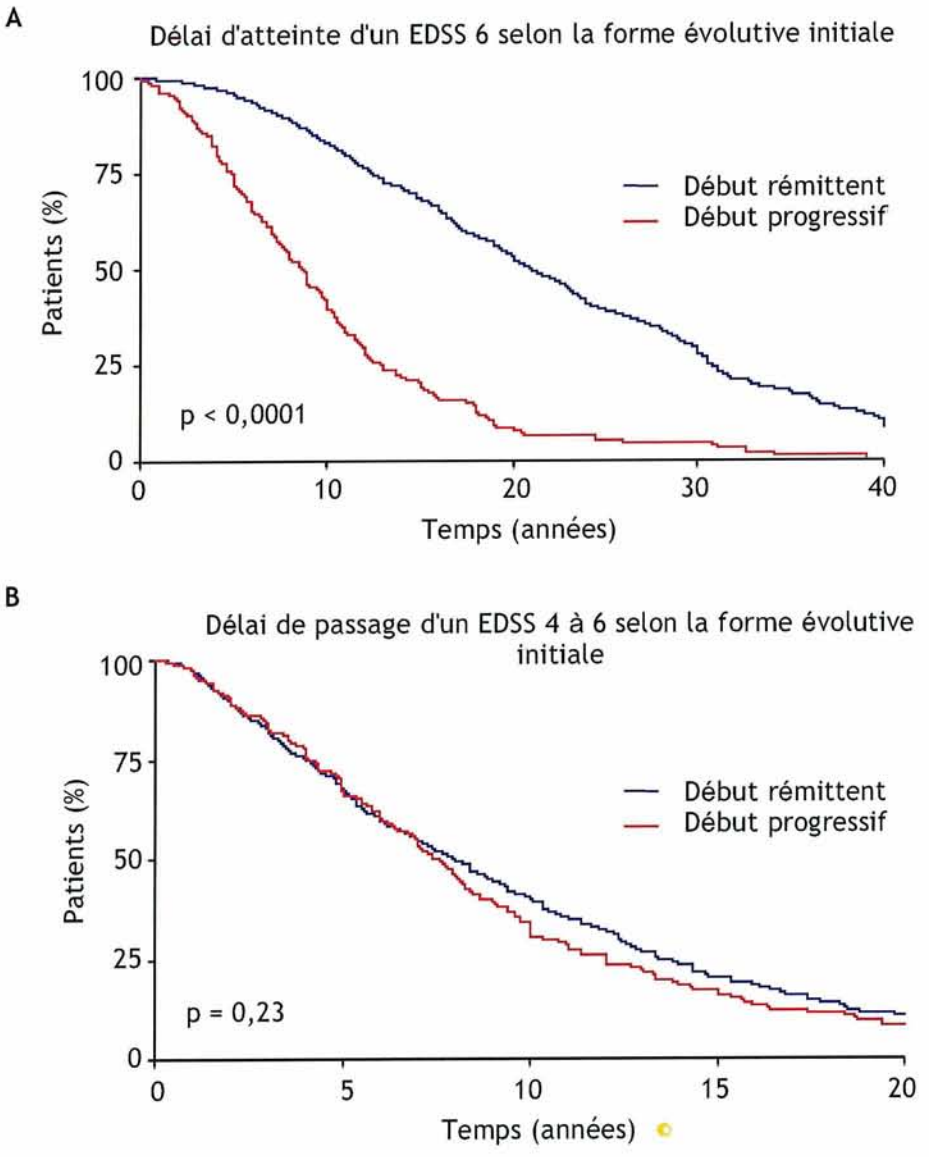


***Figure 3.*** *Courbes de Kaplan-Meier pour les délais d'atteinte d'un score EDSS 6 en fonction de la forme évolutive initiale, (A) depuis le début de la maladie et (B) depuis un score EDSS 4*

Les âges médians auxquels les patients atteignent des scores EDSS 4 et 6 ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes (49,2 (IC 95% : 48,7-50,2) et 56,2 (IC 95% : 55-57,1) ans respectivement pour les formes à début rémittent *versus* 47,3 (IC 95% : 46,1-49,4) et 55,1 (IC 95% :53,1-57) ans pour les formes à début progressif, p=0,06 pour chaque comparaison) ; l'âge d'atteinte d'un score EDSS 7 est significativement plus jeune chez les patients dont la maladie débute sur un mode progressif (64,6 (IC 95% : 62-67,8) *versus* 67,7 (IC 95% : 66,3-69,3) ans pour les formes rémittentes, p=0,0008), mais la différence n'est que de trois ans environ et les intervalles de confiance se confondent en partie.

***Tableau 3-2.*** *Évolution du handicap selon la forme évolutive initiale*

| | Début rémittent | | p *(log-rank)* | Début progressif | |
|---|---|---|---|---|---|
| Délai d'atteinte d'un score *(années)* : | *n=3177* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) | | *n=425* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) |
| EDSS 4 | 13,4 (12,5-14) | 61,6 | < 0,0001 | 3 (2,8-3,7) | 10,1 |
| EDSS 6 | 21 (20-22,3) | 77,5 | < 0,0001 | 8,8 (7,7-9,7) | 36,5 |
| EDSS 7 | 32,4 (31-34,7) | 90,1 | < 0,0001 | 14,4 (13,7-16,8) | 64,2 |
| | Début rémittent | | p *(log-rank)* | Début progressif | |
| Depuis un score EDSS 4, délai d'atteinte d'un score *(années)* : | *n=1219* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) | | *n=382* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) |
| EDSS 6 | 8 (7,3-8,5) | 41,4 | 0,23 | 7,4 (6,9-8,2) | 29,3 |
| EDSS 7 | 15,4 (14,7-17,4) | 74,2 | 0,03 | 13,8 (12,4-14,5) | 60,2 |

*c) Influence du sexe*

Les hommes mettent significativement moins longtemps que les femmes pour atteindre des scores de handicap EDSS 4, 6 et 7 : 8,5 *versus* 12 années pour un score EDSS 4, 15,5 *versus* 19,7 années pour un score EDSS 6 et 24 *versus* 31,7 années pour un score EDSS 7 ($p<0,0001$ pour toutes les comparaisons, *tableau 3-3 et figure 4A*). L'amplitude des différences entre groupes est toutefois moins importante que lorsque l'on considère l'influence de l'âge au début de la maladie ou de la forme évolutive sur l'évolution du handicap.

***Tableau 3-3.*** *Évolution du handicap selon le sexe*

| | Femmes | | p *(log-rank)* | Hommes | |
|---|---|---|---|---|---|
| Délai d'atteinte d'un score *(années)* : | *n=2608* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) | | *n=994* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) |
| EDSS 4 | 12 (11,2-13,2) | 58,9 | < 0,0001 | 8,5 (7,9-9,5) | 46,7 |
| EDSS 6 | 19,7 (18,2-21) | 74,9 | < 0,0001 | 15,5 (14-17,3) | 66,8 |
| EDSS 7 | 31,7 (30,5-33,7) | 88,5 | < 0,0001 | 24 (21,3-27,8) | 83,2 |
| | Femmes | | p *(log-rank)* | Hommes | |
| Depuis un score EDSS 4, délai d'atteinte d'un score *(années)* : | *n=1071* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) | | *n=530* Médiane (IC 95%) | Patients censurés (%) |
| EDSS 6 | 7,9 (7,3-8,3) | 38,8 | 0,55 | 7,8 (6,8-9,3) | 37,7 |
| EDSS 7 | 15,4 (14,4-16,4) | 72,1 | 0,38 | 14,3 (12,6-15,4) | 68,5 |

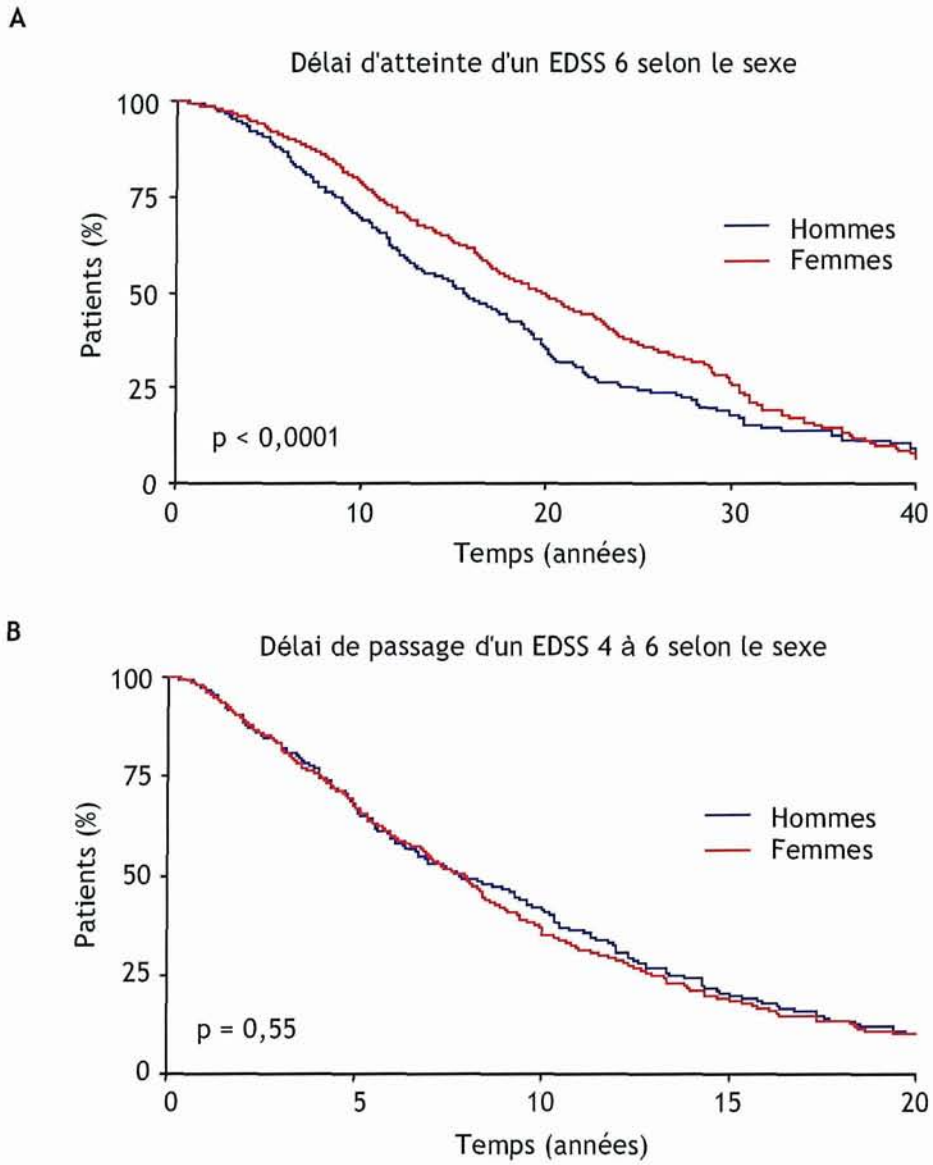


***Figure 4.*** *Courbes de Kaplan-Meier pour les délais d'atteinte d'un score EDSS 6 en fonction du sexe, (A) depuis le début de la maladie et (B) depuis un score EDSS 4*

En revanche, l'influence du sexe ne semble plus s'exercer au-delà d'un score EDSS 4 puisque les délais d'atteinte de scores EDSS 6 et 7 depuis un score EDSS 4 sont identiques chez les hommes et chez les femmes (respectivement 7,8 *versus* 7,9 années pour atteindre un score EDSS 6, p=0,55 et 14,3 *versus* 15,4 années pour atteindre un score EDSS 7, p=0,38, *tableau 3-3 et figure 4B*).

### *2.2 Analyse multivariée*

*a) Délais d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 depuis le début de la maladie*

L'influence de l'âge tardif au début de la maladie (≥ 50 ans), des formes évolutives de type progressives primaires et du sexe masculin (par comparaison respectivement aux SEP débutant avant 50 ans, aux formes à début rémittent et à l'évolution du handicap chez les femmes) étant statistiquement significative sur la progression du handicap en analyse univariée (*tableaux 3-1 à 3-3*), associée à des délais plus courts d'atteinte de scores EDSS irréversibles 4, 6 et 7, nous avons testé l'effet de ces trois paramètres en analyse multivariée à l'aide du modèle de Cox (*tableau 4*).

***Tableau 4.*** *Délais d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 depuis le début de la maladie : analyse multivariée (modèle de Cox)*

| Cohorte entière *(n=3602)* | Atteinte d'un score EDSS 4 | | Atteinte d'un score EDSS 6 | | Atteinte d'un score EDSS 7 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Variable* | Risque relatif (IC 95%) | p | Risque relatif (IC 95%) | p | Risque relatif (IC 95%) | p |
| Âge de début ≥ 50 ans * | 2 (1,7-2,4) | < 0,0001 | 2,3 (1,9-2,9) | < 0,0001 | 2,1 (1,5-3) | < 0,0001 |
| Forme progressive primaire ** | 4,1 (3,6-4,6) | < 0,0001 | 3,5 (3-4) | < 0,0001 | 4,1 (3,3-5) | < 0,0001 |
| Sexe masculin *** | 1,3 (1,2-1,4) | < 0,0001 | 1,3 (1,1-1,5) | 0,0006 | 1,4 (1,2-1,7) | 0,0005 |

** modalité de référence : âge de début < 50 ans ** modalité de référence : forme à début rémittent *** modalité de référence : sexe féminin*

En analyse multivariée, les effets de l'âge tardif au début de la maladie, de la forme évolutive de type progressive primaire et du sexe masculin restent tous

statistiquement significatifs, tant sur les délais d'atteinte du score EDSS 4 que sur les délais d'atteinte des niveaux de handicap ultérieurs (EDSS 6 et 7, *tableau 4*). La présence d'une SEP de type progressive primaire semble toutefois conférer un risque relatif un peu plus important de survenue précoce d'un handicap irréversible (risque multiplié par un facteur 3,5 à 4,1 selon les niveaux de handicap) que l'âge de début ≥ 50 ans qui est lui associé à un risque relatif oscillant entre 2 et 2,3 (*tableau 4*). À l'inverse, l'effet du sexe sur la progression du handicap, bien que significatif puisque le fait d'être un homme confère un risque relatif statistiquement supérieur à 1, n'en demeure pas moins modeste et beaucoup moins marqué que celui de la forme évolutive et de l'âge au diagnostic (*tableau 4*).

Nous avons ensuite testé la présence d'une interaction entre les différentes variables étudiées en ajoutant une variable d'interaction au modèle. Alors qu'il n'apparaît aucune interaction significative entre le sexe d'une part et l'âge au début de la maladie ou la forme évolutive d'autre part, l'interaction entre l'âge au début de la maladie et la forme évolutive est quant à elle statistiquement significative pour tous les niveaux de handicap étudiés (p=0,0013 pour le délai d'atteinte d'un score EDSS 4, p=0,0007 pour le délai d'atteinte d'un score EDSS 6 et p=0,0074 pour le délai d'atteinte d'un score EDSS 7).

L'analyse a donc été complétée par une analyse par sous-groupes, en testant d'abord l'effet de la forme progressive primaire sur l'accumulation du handicap en fonction de l'âge au début de la maladie (c'est à dire chez les patients dont la SEP débute avant 50 ans *versus* ceux chez qui elle débute à ou après 50 ans, *tableau 5-1*), puis inversement en testant l'effet de l'âge tardif au début de la maladie (≥ 50 ans) sur l'accumulation du handicap en fonction de la forme évolutive initiale (c'est à dire chez les patients dont la SEP débute sur un mode rémittent *versus* ceux chez qui elle débute sur un mode progressif primaire, *tableau 5-2*).

L'analyse par sous-groupes révèle que l'effet péjoratif qu'exercent les formes évolutives de type progressives primaires (comparativement aux formes à début rémittent) sur l'accumulation du handicap s'exerce de manière statistiquement significative quel que soit l'âge au début de la maladie (< 50 ans *versus* ≥ 50 ans, *tableau 5-1*). Cet effet semble toutefois être un peu plus prononcé lorsque la maladie débute avant l'âge de 50 ans puisqu'il est alors associé à des risques relatifs de survenue d'un handicap irréversible allant de 3,9 à 4,6 selon les niveaux de handicap considérés, alors que ce même risque relatif est compris entre 1,9 et 2,5 dans le sous-groupe de patients dont la maladie débute à ou après 50 ans (*tableau 5-1*).

***Tableau 5-1.*** *Analyse par sous-groupes. Effet de la forme progressive primaire sur le risque d'atteindre des scores EDSS 4, 6 et 7 en fonction de l'âge au début de la maladie*

| | | Atteinte d'un score EDSS 4 | | Atteinte d'un score EDSS 6 | | Atteinte d'un score EDSS 7 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Variable* | *Sous-groupe* | Risque relatif (IC 95%) | p | Risque relatif (IC 95%) | p | Risque relatif (IC 95%) | p |
| Forme progressive primaire * | Âge de début < 50 ans *(n=3356)* | 4,6 (4-5,2) | < 0,0001 | 3,9 (3,3-4,6) | < 0,0001 | 4,6 (3,7-5,7) | < 0,0001 |
| | Âge de début ≥ 50 ans *(n=246)* | 2,5 (1,8-3,4) | < 0,0001 | 1,9 (1,3-2,9) | 0,0024 | 2,1 (1,1-3,9) | 0,0286 |

* *modalité de référence : forme à début rémittent*

En revanche, l'effet de l'âge tardif (≥ 50 ans) au début de la maladie sur l'évolution du handicap diffère sensiblement selon que la SEP débute sur un mode rémittent ou progressif : autant les formes à début rémittent sont associées à un risque relatif élevé de survenue d'un handicap irréversible lorsqu'elles commencent à ou après 50 ans par comparaison aux formes débutant avant 50 ans (risque relatif allant de 3,1 à 4

selon les niveaux de handicap considérés, p<0,0001 pour tous les niveaux de handicap, *tableau 5-2*), autant lorsque la SEP est de type progressive primaire le fait qu'elle débute après l'âge de 50 ans n'infléchit que modestement le cours évolutif de la maladie par rapport aux formes débutant avant 50 ans. Ainsi, au sein du groupe des SEP progressives primaires les risques relatifs conférés par un âge de début ≥ 50 ans pour l'atteinte de scores EDSS 4 et 6 ne sont que de 1,3 et 1,5 respectivement (avec des intervalles de confiance incluant ou très proches de 1), tandis que le risque relatif n'apparaît pas statistiquement différent de 1 pour l'atteinte du score EDSS 7 (*tableau 5-2*).

***Tableau 5-2.*** *Analyse par sous-groupes. Effet de l'âge tardif (≥ 50 ans) au début de la maladie sur le risque d'atteindre des scores EDSS 4, 6 et 7 en fonction de la forme évolutive initiale*

| | | Atteinte d'un score EDSS 4 | | Atteinte d'un score EDSS 6 | | Atteinte d'un score EDSS 7 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Variable* | *Sous-groupe* | Risque relatif (IC 95%) | p | Risque relatif (IC 95%) | p | Risque relatif (IC 95%) | p |
| Âge de début ≥ 50 ans * | Début rémittent *(n=3177)* | 3,1 (2,3-4) | < 0,0001 | 4 (2,9-5,6) | < 0,0001 | 3,9 (2,3-6,5) | < 0,0001 |
| | Début progressif *(n=425)* | 1,3 (1-1,6) | 0,034 | 1,5 (1,1-2) | 0,0048 | 1,4 (1-2,2) | 0,0902 |

** modalité de référence : âge de début < 50 ans*

L'analyse par sous-groupes montre donc que l'interaction entre les deux variables considérées (l'âge au début de la maladie et la forme évolutive initiale) est de type quantitative et non qualitative. En effet, le fait de présenter une forme progressive primaire augmente le risque d'atteindre un score EDSS donné, que la SEP débute *avant* ou *après* 50 ans : seul le niveau de ce risque varie en fonction des sous-groupes étudiés (« âge

de début < 50 ans » *versus* « âge de début ≥ 50 ans », *tableau 5-1*), pas sa nature. De même, le fait que la maladie débute à ou après 50 ans augmente le risque d'atteindre un score EDSS donné que la SEP soit à début rémittent ou à début progressif, mais là encore seul le niveau du risque diffère entre les deux sous-groupes « début rémittent » et « début progressif » (*tableau 5-2*).

*b) Délai d'atteinte d'un score EDSS 7 depuis un score EDSS 4*

En analyse univariée, nous avons vu que seul l'âge au début de la maladie influençait - modestement - le délai de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 6 : le fait que la SEP commence à ou après 50 ans est associé à des délais un peu plus courts d'atteinte d'un score EDSS 6 depuis un score EDSS 4 en comparaison aux formes débutant avant l'âge de 50 ans (*tableau 3-1*). La forme évolutive initiale (début rémittent *versus* début progressif) et le sexe n'influencent pas ce délai (*tableaux 3-2 et 3-3*) alors même que ces facteurs ont une valeur pronostique sur l'accumulation du handicap lorsque l'on considère les délais d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 depuis le début de la maladie.

En ce qui concerne le délai de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 7, en analyse univariée il est influencé de manière statistiquement significative à la fois par l'âge au début de la maladie et par la forme évolutive initiale, mais pas par le sexe (*tableaux 3-1 à 3-3*) : un âge de début de la SEP ≥ 50 ans et les formes progressives primaires sont associés à des délais de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 7 plus brefs que les formes débutant avant 50 ans ou les SEP rémittentes, respectivement. Toutefois, en analyse multivariée l'effet de la forme évolutive initiale disparaît (risque relatif 1,2 (IC 95% : 1-1,4), p=0,14 , *tableau 6*) et seul persiste l'effet de l'âge tardif au diagnostic, qui est associé à un risque relatif d'atteinte d'un score EDSS 7 depuis un score

EDSS 4 de 1,6. Cet effet, bien que modeste, reste statistiquement significatif (p=0,004 , *tableau 6*).

***Tableau 6.*** *Délai d'atteinte d'un score EDSS 7 depuis un score EDSS 4 : analyse multivariée (modèle de Cox)*

| | Atteinte d'un score EDSS 7 depuis un score EDSS 4 | |
|---|---|---|
| *Variable* | Risque relatif (IC 95%) | p |
| Âge de début ≥ 50 ans * | 1,6 (1,2-2,2) | 0,004 |
| Forme progressive primaire ** | 1,2 (1-1,4) | 0,14 |

** modalité de référence : âge de début < 50 ans*
*** modalité de référence : formes à début rémittent*

# V - DISCUSSION

Il est reconnu depuis longtemps que les formes à début tardif (≥ 50 ans) de SEP présentent des caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives singulières qui les différencient des formes habituelles de l'adulte jeune [35-38, 46]. Les manifestations inaugurales y sont fréquemment en rapport avec une atteinte médullaire subaiguë qui se traduit sur le plan clinique par des troubles de la marche d'aggravation progressive et les atteintes visuelles de type névrite optique y sont au contraire beaucoup plus rares. Le cours évolutif des SEP à début tardif est progressif primaire dans la moitié des cas environ alors que cette modalité évolutive n'est retrouvée que dans 15 à 20 % maximum des SEP de l'adulte jeune [42].

Sur la base de ces considérations, nous avons voulu explorer les caractéristiques cliniques et évolutives des SEP à début tardif à partir de la cohorte lorraine des patients atteints de SEP (LORSEP). Cette cohorte présente le triple avantage 1) de s'appuyer sur un réseau de soins régional, en permettant le recensement exhaustif des patients acceptant de s'intégrer à ce réseau tout en évitant les biais de recrutement inhérents à tout registre hospitalier 2) d'être constituée d'un nombre élevé de patients (plus de 3600 au 18 Octobre 2007), autorisant la réalisation d'études épidémiologiques fiables avec une puissance statistique suffisante 3) de bénéficier d'une durée de suivi conséquente (près de 15 ans en moyenne au moment de l'extraction des données), augmentant ainsi la fiabilité des études consacrées au pronostic à long terme de la SEP.

## *1 - ASPECTS DESCRIPTIFS*

Les caractéristiques de la cohorte LORSEP dans son ensemble (*tableau 1*) apparaissent en accord avec les principales données de la littérature, tant sur le plan des

variables cliniques (âge moyen au diagnostic, répartition hommes/femmes, symptômes inauguraux, formes évolutives initiale et actuelle...) qu'évolutives (délais d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 et de la forme secondairement progressive pour les SEP à début rémittent, âges auxquels ces niveaux de handicap sont atteints...), témoignant de la validité de structure de cette base de données. La proportion importante de formes secondairement progressives et de patients ayant déjà atteint un score EDSS 4 au moment de l'extraction des données, qui représentent respectivement 29 et 44,5 % des patients de la cohorte, renforce l'idée selon laquelle la cohorte LORSEP dispose d'une durée de suivi suffisamment longue pour avoir permis à un nombre conséquent de patients d'atteindre des niveaux élevés de handicap.

Dans notre étude, l'âge inhabituellement élevé auquel survient la phase secondairement progressive à l'échelle de l'ensemble des formes rémittentes de la cohorte (54 ans, *tableau 1*, alors que la plupart des travaux font état d'un âge de survenue de la phase secondairement progressive compris entre 38 et 41 ans [32, 47]) tient sans doute au mode de calcul de cette variable : nous l'avons étudiée par analyse de survie à partir de toutes les SEP dont le début était de type rémittent (y compris donc à partir de patients n'étant pas encore entrés en phase secondairement progressive), alors qu'elle est d'habitude traitée comme une variable quantitative calculée à partir des seuls patients ayant *déjà* atteint la phase secondairement progressive. Cette dernière méthode conduit probablement à sous-estimer quelque peu l'âge réel de survenue de la phase progressive puisqu'en prolongeant la durée de suivi - au mieux d'un point de vue statistique à l'infini - , on peut penser qu'un certain nombre de patients passeront d'une forme rémittente à une forme secondairement progressive à un âge plus avancé, amenant à réévaluer l'âge moyen de survenue de la phase secondairement progressive à la hausse. À l'inverse, l'analyse de survie surestime cet âge en raison de la proportion élevée de patients censurés qui n'ont pas encore atteint la phase secondairement progressive durant la période de suivi de l'étude (67,1 % des SEP à début rémittent dans le cas présent, *tableau 1*).

Le groupe des SEP débutant à ou après 50 ans représente, comme dans la plupart des autres séries, moins de 10 % des patients de notre cohorte (*tableau 1*) mais constitue avec près de 250 patients l'une des plus importantes cohortes de SEP à début tardif de par sa taille. Sur le plan clinique, nous retrouvons la prédominance des atteintes inaugurales de type médullaire classiquement associées aux SEP débutant après 50 ans, de même que la prévalence élevée de formes progressives primaires (48 %, *tableau 2*) qui restent néanmoins moins fréquentes que les formes à début rémittent. La répartition hommes/femmes n'apparaît en revanche pas significativement différente entre les groupes de SEP débutant avant et après 50 ans (*tableau 2*), contrairement à la plupart des données de la littérature qui soulignent que la prédominance de femmes, même si elle persiste lorsque la maladie débute après 50 ans (oscillant entre 57 et 63 % des patients selon les études [37, 38, 43]), y est moins marquée que dans les SEP de l'adulte jeune. Ces différences sont peut-être liées à la plus grande taille, et donc à la plus grande représentativité de notre échantillon de formes tardives comparativement à celles des autres séries publiées [37, 38, 43].

## 2 - ASPECTS PRONOSTIQUES

### *2.1 Problématique des SEP à début tardif*

D'un point de vue méthodologique, approcher l'effet de l'âge tardif au début de la SEP sur le handicap à long terme n'est pas sans difficultés puisque les formes tardives ne représentent guère que 10 % au maximum des patients d'une cohorte donnée et qu'en général seul un nombre restreint de ces patients atteint les niveaux prédéfinis de handicap durant la période de suivi de l'étude. Cela peut aboutir à une proportion élevée de données censurées lorsque l'évolution du handicap est étudiée par analyse de survie - et ce d'autant plus que l'on s'intéresse à des niveaux de handicap élevés - qui peut nuire à la

précision des estimations et pose d'une manière plus globale la question de la puissance statistique d'un certain nombre de travaux. De nombreuses études ont suggéré - en analyse univariée comme en analyse multivariée - que l'âge tardif au début de la maladie était associé à une évolution plus sévère que celles des SEP de l'adulte jeune, comme en témoignent notamment des délais d'atteinte plus courts de scores EDSS élevés et la survenue plus précoce de la phase secondairement progressive pour les formes à début rémittent [47-53]. Certains auteurs ont néanmoins remis en question récemment l'influence néfaste d'un âge tardif au début de la maladie sur le pronostic de la SEP [29, 43, 54], sur la base de quatre types d'arguments.

Premièrement, les formes progressives primaires étant particulièrement fréquentes lorsque la maladie débute après 50 ans et cette modalité évolutive étant le facteur prédictif le plus puissant de handicap précoce, il y a bien sûr lieu de s'interroger sur l'effet réel de l'âge au début de la maladie lorsqu'on corrige cette variable pour la forme évolutive : ainsi, le rôle pronostique défavorable associé à un âge de début ≥ 50 ans qui était mis en évidence en analyse univariée a-t-il pu disparaître en analyse multivariée dans certaines études [54]; il a également été observé que les délais d'atteinte d'un score EDSS 6 étaient comparables entre les formes progressives primaires débutant avant 50 ans et celles débutant après 50 ans, et il en allait de même pour les délais d'atteinte d'un score EDSS 6 entre les formes rémittentes débutant avant et après 50 ans [43]. Le sexe pourrait aussi agir comme facteur confondant puisque dans un certain nombre de séries consacrées aux formes tardives de SEP la répartition hommes/femmes apparaît différente entre les formes à début tardif et les formes débutant avant 50 ans [37, 38, 43].

Deuxièmement, les progrès réalisés dans la compréhension de l'histoire naturelle de la SEP ont conduit à remettre en question l'importance des facteurs prédictifs d'incapacité une fois qu'un certain seuil de handicap avait été franchi - nommément, un

score EDSS 4 - , la maladie évoluant alors en apparence indépendamment des évènements antérieurs sur un mode parfois qualifié d'amnésique. En particulier ni la forme évolutive initiale, ni l'âge au début de la maladie ne semblent influencer l'accumulation du handicap au-delà d'un score EDSS 4 alors qu'ils sont pourtant de puissants facteurs prédictifs d'incapacité lorsque l'on considère leur influence sur la progression du handicap depuis le début de la maladie [30, 31].

Troisièmement, il a été démontré à plusieurs reprises que l'âge auquel on atteint des niveaux élevés de handicap était étroitement lié à l'âge auquel la SEP débute [33, 47]: on aura recours à une canne ou à un fauteuil roulant à un âge d'autant plus jeune que la SEP débute précocement. Le corollaire étant que les formes à début tardif seraient paradoxalement « de meilleur pronostic » que les formes de l'enfant ou de l'adulte jeune puisque le handicap sévère se manifeste à un âge bien plus élevé [28, 43]. Ces considérations restent toutefois très discutables lorsqu'on les applique à l'échelle individuelle et sont d'un intérêt plus théorique que pratique.

Enfin, certains auteurs ont récemment suggéré que la sévérité du handicap pour un patient donné à un moment *t* donné, de même que la vitesse de progression du handicap dépendaient en fait plus de l'âge *actuel* de ce patient que de l'âge auquel la maladie avait débuté [55, 56] : plus un patient est âgé, plus son handicap sera important et plus il progressera rapidement, indépendamment de l'âge auquel la maladie s'est déclarée.

### *2.2 Apports et limites de l'étude de la cohorte LORSEP*

Au-delà de l'analyse purement descriptive des SEP à début tardif, nous avons voulu confronter l'impact pronostique de l'âge tardif au début de la maladie à celui de la

forme évolutive de type progressive primaire, tout en tenant compte d'un effet potentiel du sexe. Pour cela, nous avons évalué l'influence de ces trois facteurs sur l'évolution du handicap, à travers le temps mis pour atteindre des « événements-clés » dans l'histoire de la SEP : l'apparition de troubles de la marche (score EDSS 4), la nécessité d'une canne pour les déplacements (score EDSS 6), le recours au fauteuil roulant (score EDSS 7) et enfin la survenue de la phase secondairement progressive pour les SEP à début rémittent. Les facteurs pronostiques ont d'abord été testés en analyse univariée, puis en analyse multivariée s'il apparaissait que leur effet était statistiquement significatif en analyse univariée.

Nos résultats montrent que l'âge de début ≥ 50 ans, les formes évolutives de type progressives primaires et le sexe masculin exercent tous trois une influence défavorable sur l'accumulation du handicap en analyse univariée comme en analyse multivariée, étant associés à des délais courts d'atteinte de scores EDSS irréversibles 4, 6 et 7 par comparaison respectivement aux formes débutant avant 50 ans, aux formes à début rémittent et au sexe féminin (*tableaux 3-1 à 3-3*) et à des risques relatifs élevés de survenue d'un handicap irréversible (*tableau 4*). Cet effet est toutefois bien plus prononcé pour l'âge de début et la forme évolutive initiale que pour le sexe, ce qui rejoint les données de la littérature où l'effet du sexe sur le pronostic est en général reconnu comme étant soit faible [31, 48, 49], soit inexistant [52, 53]. L'âge de début ≥ 50 ans est aussi associé à des délais plus brefs de survenue de la phase secondairement progressive pour les SEP à début rémittent (*figure 2*), ce qui semble aussi conforme aux données de la littérature [47, 48, 50, 52].

La persistance de l'effet des trois facteurs pronostiques étudiés (âge de début ≥ 50 ans, forme évolutive initiale de type progressive primaire et sexe masculin, *tableau 4*) en analyse multivariée est importante puisque ce résultat va à l'encontre de l'idée selon laquelle le mauvais pronostic associé aux SEP débutant à ou après 50 ans ne résulterait que

de la plus grande fréquence des formes progressives primaires au sein de ce groupe de patients, l'âge de début n'intervenant dans cette hypothèse que comme facteur confondant [54]. De plus, la présence d'une interaction entre l'âge au début de la maladie et la forme évolutive - qui signifie qu'en modifiant l'une des variables, on modifie l'effet de l'autre variable sur le critère de jugement - suggère que les formes progressives primaires (et les formes à début rémittent) n'évoluent pas de la même manière selon qu'elles débutent avant ou après 50 ans contrairement à ce que certains auteurs ont pu proposer, sur la base peut-être d'effectifs trop réduits pour pouvoir détecter des différences significatives sur le plan statistique [43].

L'étude par sous-groupes permet toutefois d'affiner l'analyse et de préciser que l'effet délétère d'un âge de début tardif (par comparaison à un âge de début < 50 ans) s'exerce beaucoup plus lorsque la SEP est à début rémittent (risques relatifs de 3,1 à 4 selon les niveaux de handicap étudiés, *tableau 5-2*) que lorsqu'elle est à début progressif (risques relatifs compris entre 1,3 et 1,5 pour l'atteinte de scores EDSS 4 et 6, risque relatif non significatif pour l'atteinte du score EDSS 7, *tableau 5-2*). En d'autres termes, débuter une SEP rémittente avant 50 ans ou la débuter après 50 ans a des implications pronostiques très différentes - comme cela a été suggéré par d'autres auteurs [52] - tandis que le fait de débuter une SEP progressive primaire après 50 ans n'infléchit que modestement le cours évolutif de la maladie par rapport à celui des formes débutant avant 50 ans.

En revanche, le sexe ne semble pas agir comme facteur confondant dans l'analyse de l'effet de l'âge de début tardif sur l'accumulation du handicap : d'une part, la répartition hommes/femmes n'est pas statistiquement différente entre les SEP de l'adulte jeune et les SEP à début tardif (*tableau 2*), et d'autre part l'effet délétère du sexe masculin sur l'évolution du handicap persiste en analyse multivariée,

indépendamment donc de l'effet de l'âge de début ou de la forme évolutive, bien que cet effet reste modeste avec un risque relatif compris entre 1,3 et 1,4 selon les niveaux de handicap étudiés (*tableau 4*). De plus, il n'apparaît aucune interaction significative entre le sexe et les autres variables étudiées (âge de début et forme évolutive initiale).

Dans notre étude, la forme évolutive de type progressive primaire semble être le facteur prédictif le plus important de survenue précoce d'un handicap irréversible. C'est en effet la variable associée aux délais les plus courts d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 en analyse univariée (*tableaux 3-1 à 3-3*) et aux risques relatifs les plus élevés de survenue d'un handicap sévère en analyse multivariée (de 3,5 à 4,1 selon les niveaux de handicap étudiés, alors que le facteur « âge de début ≥ 50 ans » est associé à des risques relatifs allant de 2 à 2,3 , *tableau 4*). Cette interprétation est corroborée par l'analyse par sous-groupes : autant l'effet délétère de l'âge de début tardif s'exerce principalement lorsque la SEP est à début rémittent (*tableau 5-2*), autant l'influence pronostique défavorable des formes évolutives de type progressives primaires semble s'exercer indépendamment de l'âge au début de la maladie, même si elle est un peu plus marquée lorsque la maladie débute avant 50 ans (*tableau 5-1*). Autrement dit, lorsque la SEP évolue sur un mode progressif primaire, aucun autre facteur pronostique - y compris l'âge de début ≥ 50 ans, dont l'effet sur l'accumulation du handicap est pourtant très net en analyse univariée - ne viendrait significativement modifier le cours évolutif de la maladie mais inversement, même si la SEP débute après 50 ans, le fait que ce soit sur un mode progressif d'emblée (par opposition à un mode rémittent) viendrait contribuer à accélérer encore un peu plus l'accumulation du handicap.

Tous ces éléments suggèrent que, conformément aux données de la littérature, le pronostic de la SEP est dominé par la forme évolutive progressive primaire [31, 48, 52-54, 58, 59] qui, lorsqu'elle est présente, réduit considérablement voire annule l'effet propre des

autres facteurs pronostiques, y compris celui de l'âge de début tardif. Parmi les hypothèses qui peuvent être émises pour expliquer cette hiérarchie, on peut penser que la phase progressive renvoie plus directement aux mécanismes de perte axonale et à la phase dégénérative de la maladie, qui conditionnent le pronostic fonctionnel à l'échelle individuelle [9]. Il faut toutefois garder à l'esprit que la méthode d'évaluation du handicap utilisée (dans notre étude, le score EDSS) conditionne dans une large mesure les résultats obtenus et l'interprétation que l'on en fait : l'échelle EDSS, au-delà d'un score 4, reflète essentiellement les paramètres d'ambulation, autrement dit le retentissement de la maladie sur le plan moteur aux membres inférieurs. Or il s'agit précisément de la modalité la plus touchée dans les formes progressives primaires de SEP, ce qui peut conduire à surestimer le retentissement réel de la forme progressive sur le handicap puisque celui-ci n'est pas appréhendé dans sa globalité mais sous un angle certes important, mais très restreint. À cet égard, il paraîtrait opportun d'intégrer aux bases de données existantes l'apport d'échelles composites comme la MSFC qui ont l'avantage d'explorer des champs de handicap différents (membres supérieurs, dimension cognitive...) mais complémentaires de l'EDSS [14], ce qui permettrait d'une part d'avoir une vision moins réductionniste de l'évolution au long cours du handicap dans la SEP et offrira peut-être à terme de nouvelles perspectives de recherche d'autre part.

Un autre aspect qui pourrait expliquer que l'effet pronostique de la forme évolutive de type progressive primaire apparaisse plus marqué que celui des autres facteurs prédictifs d'incapacité est celui de la moindre sensibilité des formes progressives aux traitements de fond habituellement utilisés dans la SEP. En effet, aucune approche thérapeutique (immunomodulation, immunosuppression, neuroprotection) n'a jusqu'à présent fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge des formes progressives de SEP [60], contrairement aux formes rémittentes qui ont bénéficié de l'arrivée récente (en France, en 1996) des premiers traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs

même si leur effet bénéfique, bien établi sur le court terme, reste à confirmer sur le long terme. Ainsi, le mauvais pronostic associé aux SEP progressives pourrait-il être majoré sur le plan statistique par l'impact favorable des traitements de fond sur l'histoire naturelle des SEP rémittentes et inversement, l'effet moins marqué de l'âge de début tardif sur l'accumulation du handicap peut au moins en partie correspondre à la plus grande fréquence de formes rémittentes - donc susceptibles de répondre aux traitements de fond - au sein des SEP à début tardif, puisqu'elles représentent 52 % des formes évolutives initiales de ce groupe de patients (*tableau 2*). À ce titre, l'une des limites de notre étude est de n'avoir pas suffisamment intégré le statut thérapeutique des différents groupes de patients dans l'analyse des données.

L'impact majeur de la forme évolutive de type progressive primaire sur l'accumulation du handicap doit pourtant être nuancé puisque son effet - de même que celui du sexe - disparaît ou du moins se trouve considérablement réduit une fois que le score EDSS 4 a été atteint (*tableau 3-2 et figure 3B*). Cela renvoie au concept d'évolution dichotomique - et « amnésique » - du handicap dans la SEP qui propose qu'une fois qu'un certain seuil de handicap a été franchi, les facteurs prédictifs d'incapacité n'exercent que peu ou pas d'influence sur l'accumulation ultérieure du handicap, suggérant la mise en jeu de mécanismes physiopathologiques distincts durant cette phase de la maladie [30, 31]. On peut ainsi penser qu'une partie des différences observées entre SEP à début rémittent et SEP à début progressif dans les délais d'atteinte des scores EDSS 6 et 7 depuis le début de la maladie est en fait due aux différences accumulées entre le début de la maladie et l'atteinte du score EDSS 4.

Dans notre étude, le seul facteur qui influence significativement le délai de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 6 ou 7 en analyse univariée mais aussi en analyse multivariée est l'âge de début de la maladie (*tableaux 3-1 à 3-3 et tableau 6*) : un

âge de début ≥ 50 ans est associé à des délais significativement plus courts de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 6 ou 7 par comparaison aux formes débutant avant 50 ans. Il est à noter dans ce contexte que les informations apportées par l'étude des délais d'atteinte des scores EDSS 6 et 7 depuis le score EDSS 4 étant en partie redondantes, l'analyse aurait sans doute gagné à inclure l'estimation du délai d'atteinte du score EDSS 7 depuis le score EDSS 6, qui aurait apporté des informations différentes et complémentaires sur l'influence des facteurs prédictifs d'incapacité sur l'accumulation du handicap aux stades avancés de la maladie.

Deux types de réserves quant à l'effet de l'âge au début de la maladie sur l'évolution du handicap au-delà du score EDSS 4 doivent être émises. D'une part, cet effet est modeste puisque les différences entre les deux groupes restent marginales (de l'ordre d'un an pour le délai de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 6 et de moins de 5 ans pour le délai de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 7, *tableau 3-1 et figure 1B*) si on les compare aux différences observées dans l'atteinte des divers niveaux de handicap depuis le début de la maladie. D'autre part, le nombre réduit de patients du groupe des SEP à début tardif qui ont atteint le score EDSS 4, associé à la proportion significative de ces patients qui n'ont pas atteint les niveaux les plus élevés de handicap à la date de clôture de l'étude - et donc le nombre important de données censurées - retentit sur la précision des estimations comme en témoignent des intervalles de confiance parfois larges (*tableau 3-1*). L'effet de l'âge au début de la maladie sur les délais de passage du score EDSS 4 aux scores EDSS 6 et 7 doit donc être interprété avec une certaine prudence.

Certaines études n'ont pas retrouvé cet effet délétère de l'âge au début de la maladie sur l'évolution du handicap au-delà du score EDSS 4 [31]mais la méthode utilisée était différente, la variable « âge de début » étant considérée non pas de manière binaire (< ou ≥ 50 ans) comme dans notre étude, mais par tranches de 10 ans (début entre 20 et 29

ans, entre 30 et 39 ans...) [31]. Cette approche a le mérite de permettre d'affiner l'interprétation des résultats même si elle souffre des limites précédemment exprimées : en divisant la cohorte de départ en de multiples sous-groupes aux effectifs réduits, on perd en précision des estimations et en puissance statistique ce que l'on gagne potentiellement en finesse d'analyse.

Notre étude a été complétée par l'analyse des âges respectifs auxquels sont apparus des troubles de la marche (score EDSS 4) ou auxquels les patients ont eu recours à une canne (score EDSS 6) ou à un fauteuil roulant (score EDSS 7) pour leurs déplacements, ce qui nous a permis de confirmer d'une part que SEP à début rémittent et SEP à début progressif atteignent - étonnamment - les niveaux élevés de handicap aux mêmes âges [33] et d'autre part que les SEP à début tardif atteignent ces mêmes niveaux de handicap à des âges plus élevés que les formes débutant avant 50 ans. Ces données confortent l'hypothèse selon laquelle l'évolution de la SEP s'articule en grande partie autour d' « âges-clés » prédéterminés - et identiques d'un patient à l'autre - auxquels on franchit inexorablement les paliers successifs de handicap, indépendamment de l'expression phénotypique de la maladie [33].

Dans ce contexte, on pourrait expliquer l'impact de l'âge de début tardif sur l'évolution du handicap de la manière suivante : les âges auxquels de grandes cohortes de patients auront statistiquement recours à une canne ou à un fauteuil roulant étant - pour des raisons qui demeurent jusqu'à ce jour inconnues - dans une large mesure prédéterminés et fixes, le fait de débuter la maladie plus tardivement implique une évolution plus rapide du handicap de manière à atteindre ces différents niveaux de handicap aux mêmes âges que ceux auxquels ils sont atteints par les sujets dont la maladie débute plus tôt. Ce phénomène de « rattrapage » semble toutefois incomplet, comme s'il existait des délais incompressibles pour passer d'un palier de handicap au palier suivant,

expliquant sans doute pourquoi les SEP à début ≥ 50 ans finissent néanmoins par atteindre des niveaux élevés de handicap à des âges plus avancés que les SEP de l'adulte jeune. Les mêmes hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'effet de l'âge de début tardif sur le délai d'atteinte de la phase secondairement progressive - de moitié plus court pour les SEP débutant à ou après 50 ans par comparaison aux formes débutant avant 50 ans, *figure 2* - si l'on considère que l'âge de survenue de la phase progressive est lui aussi en grande partie « prédéterminé » et fixe d'un patient à l'autre.

Il ne nous a pas paru pertinent d'évaluer de manière exhaustive l'influence des trois facteurs précités (l'âge au début de la maladie, la forme évolutive initiale et le sexe) sur l'âge de survenue du handicap étant donné que l'un d'entre eux (l'âge au début de la maladie) interfère de manière évidente avec le critère de jugement (l'âge de survenue du handicap) : en stratifiant la cohorte de départ en fonction de l'âge au début de la maladie, on induit inévitablement des différences dans l'âge de survenue du handicap sans qu'il soit pour autant aisé de conclure quant à un effet délétère réel de l'âge tardif au début de la maladie et encore moins de comparer cet effet à celui de la forme évolutive ou du sexe, qui eux n'interfèrent pas - a priori - avec le critère de jugement en question. Ces considérations expliquent peut-être en partie pourquoi l'âge au début de la maladie est un facteur prédictif aussi puissant de l'âge auquel on atteint les différents niveaux de handicap [33].

Plusieurs critiques d'ordre général peuvent être adressées à l'encontre de notre étude. Sur le plan méthodologique, la question de l'âge au début de la maladie dont nous avons cherché à déterminer l'influence pronostique pose tout d'abord le problème de la distinction entre l'âge au début effectif du processus physiopathologique, l'âge aux premiers symptômes et l'âge au moment du diagnostic, qui peuvent différer de plusieurs années pour de multiples raisons comme la localisation des lésions démyélinisantes au sein

du système nerveux central, la nature des symptômes inauguraux ou encore la performance du système de soins. Il est toutefois peu probable que ce problème de la phase « latente » de la SEP, par ailleurs extrêmement difficile à résoudre, ait significativement faussé les résultats de notre analyse puisqu'il s'applique a priori à l'ensemble de la cohorte sans distinction d'âge, de sexe ou de forme évolutive.

Deuxièmement, et c'est sans doute là l'une des plus grandes limites de notre étude, l'âge de début de la maladie a été traité comme une variable binaire (début < 50 ans *versus* début ≥ 50 ans) alors qu'il s'agit en réalité d'une variable continue. Le seuil communément admis de 50 ans pour définir les SEP à début tardif est en soi arbitraire et ne répond à aucun phénomène physiopathologique précis dans l'histoire de la SEP : il faut plutôt voir dans l'expression phénotypique de la maladie un continuum entre d'un côté les formes rémittentes du sujet jeune mettant en jeu de manière prédominante des phénomènes inflammatoires dont témoignent les poussées, les anomalies IRM et du LCR ainsi que la sensibilité aux traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, et de l'autre côté les formes progressives primaires et secondaires du sujet plus âgé dont l'évolution est en grande partie dictée par des mécanismes de dégénérescence axonale. De plus, en séparant la cohorte en fonction de l'âge de 50 ans on peut craindre de créer un groupe relativement homogène d'un côté (les SEP à début tardif, qui correspondent en général à un peu moins de 10 % d'une cohorte donnée et qui sont caractérisées par la fréquence élevée de formes progressives primaires) et un groupe beaucoup moins uniforme de l'autre côté (les SEP débutant avant 50 ans, qui regroupent à la fois les formes rémittentes de l'adulte jeune voire de l'adolescent mais aussi toutes les formes progressives primaires débutant entre 40 et 49 ans et qui relèvent vraisemblablement de mécanismes physiopathologiques différents).

Une des solutions possibles pour contourner ce problème du seuil arbitraire de 50 ans - et éviter de diviser ainsi la cohorte de départ en deux groupes asymétriques - tout en

continuant à tirer avantage de méthodes statistiques comme l'analyse de survie pour l'estimation des délais ou des âges d'atteinte des différents niveaux de handicap, consiste à stratifier la cohorte de départ selon l'âge de début de la maladie par décennie (début entre 20 et 29 ans, entre 30 et 39 ans... ) comme cela a été effectué par certains auteurs [28, 31]. Nous avons déjà souligné les problèmes inhérents à ce type d'approche, à savoir le manque de puissance statistique auquel on s'expose dès lors que l'on fait face à de multiples sous-groupes de patients aux effectifs individuels réduits. Il faut donc idéalement que la cohorte de départ soit numériquement importante, ce qui peut impliquer la réalisation d'études collaboratives multicentriques pour répondre à ce type de questions.

Troisièmement, la durée de suivi de nos patients n'est pas homogène : dans notre étude, les SEP à début tardif ont une durée de suivi significativement plus courte que les formes débutant avant 50 ans (moyennes de 9,8±5,9 ans *versus* 14,7±10 ans respectivement, $p<0,0001$, *tableau 2*). Cela peut aboutir à une proportion plus importante de patients n'atteignant pas les niveaux de handicap les plus élevés dans le groupe des SEP à début tardif et donc à une plus grande part de données censurées dans ce groupe. Bien que cela puisse retentir sur la précision des estimations, il est peu probable que cet élément modifie les conclusions générales de notre étude : d'une part, le pourcentage de données censurées est dans les faits comparable entre les deux groupes de patients (début < 50 ans *versus* début ≥ 50 ans, *tableau 3-1*) et d'autre part, même si les censures avaient été significativement plus nombreuses parmi les formes de début tardif cela aurait contribué à *allonger* l'estimation des délais d'atteinte des différents niveaux de handicap alors que c'est l'effet inverse qui est observé (le début tardif est associé à des délais plus *courts* d'atteinte des seuils de handicap).

Enfin, comme nous l'avons déjà souligné l'effet potentiel des traitements n'a pas été suffisamment pris en compte et ce d'autant que la cohorte LORSEP est probablement hétérogène à cet égard puisqu'elle a été mise en place en 1996, année de mise sur le marché des premiers immunomodulateurs en France, et que la durée moyenne de suivi de la cohorte (14,4±9,9 ans, *tableau 1*) incite à penser qu'une proportion significative de patients n'a pas bénéficié de ces traitements ou du moins pas dès le début de la maladie, là où ils sont potentiellement les plus efficaces.

### *2.3 Conclusion*

Notre étude s'est attachée à préciser les caractéristiques cliniques et évolutives des SEP à début tardif (≥ 50 ans) à partir de la cohorte lorraine des patients atteints de SEP (LORSEP). Les caractéristiques cliniques des formes à début tardif sont concordantes avec les données de la littérature, mais ont permis de préciser d'une part que la proportion d'hommes n'est pas plus importante lorsque la maladie débute après 50 ans et d'autre part que les formes évolutives de type progressives primaires, bien que fréquentes après 50 ans, sont toutefois moins souvent retrouvées que les formes à début rémittent qui constituent la modalité évolutive initiale chez plus de 50 % des patients à début tardif dans notre série.

L'influence pronostique de l'âge de début tardif a été appréhendée à partir d'un large échantillon de patients et à l'aide de méthodes statistiques robustes (notion de handicap irréversible, analyse de survie, analyse multivariée à l'aide du modèle de Cox). L'analyse de survie se prête particulièrement bien à l'estimation des délais d'atteinte des différents niveaux de handicap puisqu'elle permet de maximiser les informations issues du suivi longitudinal des patients, en tenant compte notamment de ceux qui n'ont pas atteint le critère de jugement à la date de clôture de l'étude (patients censurés).

Notre étude a permis de mieux définir l'influence de l'âge de début tardif sur l'accumulation du handicap tout en confrontant cet effet à celui d'autres paramètres comme la forme évolutive de type progressive primaire, autre facteur pronostique bien établi de survenue précoce d'un handicap irréversible. Il apparaît ainsi que la forme progressive primaire est le facteur prédictif d'incapacité le plus puissant dans l'évolution de la SEP, mais que l'effet délétère de l'âge de début ≥ 50 ans persiste indépendamment de celui de la forme évolutive initiale. De plus, alors que la forme évolutive n'influence plus les délais de passage d'un score EDSS 4 à un score EDSS 6 ou 7, l'âge de début tardif est le seul facteur pronostique dont l'effet persiste une fois que le score EDSS 4 a été atteint. Nous avons par ailleurs démontré la présence d'une interaction de type quantitative entre l'âge de début et la forme évolutive initiale, permettant ainsi une meilleure compréhension de l'effet propre de chacune de ces variables sur l'autre variable.

Ces données permettront une meilleure compréhension des caractéristiques cliniques et évolutives des SEP à début tardif, autorisant un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique adaptée.

# VI - ANNEXES

## ANNEXE 1 - L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

• 0 - Examen neurologique normal (tous scores fonctionnels à 0). Pour les fonctions cérébrales, le degré 1 est acceptable.

• 1.0 - Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (degré 1) d'atteinte d'une des fonctions, à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales.

• 1.5 - Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (degré 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales.

• 2.0 - Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (degré 2 dans 1 fonction ; les autres 0 ou 1).

• 2.5 - Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (degré 2 dans 2 fonctions ; les autres 0 ou 1).

• 3.0 - Handicap fonctionnel modéré dans une fonction (degré 3 dans une fonction, les autres étant à 0 ou 1) ou atteinte minime (degré 2 pour 3 ou 4 fonctions, les autres étant à 0 ou 1) de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulatoire.

• 3.5 - Patient totalement ambulatoire, mais avec un handicap modéré dans une fonction (une fonction de degré 3) associée à un degré 2 dans une ou deux autres fonctions, ou degré 3 dans deux fonctions ou cinq fonctions de degré 2.

• 4.0 - Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour, malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des degrés inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut 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 minime, handicap relativement sévère: une

fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des degrés inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 4.0. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.

• 5.0 - Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction a 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.

• 5.5 - Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment important pour exclure toute activité complète au cours de la journée pour empêcher l'activité d'une journée normale.

• 6.0 - Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.

• 6.5 - Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.

• 7.0 - Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour.

• 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 ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.

• 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.

• 8.5 - Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.

• 9.0 - Patient grabataire ; peut communiquer et manger.

• 9.5 - Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.

• 10 - Décès lié à la SEP.

## ANNEXE 2 - Les critères diagnostiques de SEP

a) Critères de Poser [6]

| CATÉGORIES | Poussées (nombre) | Signes cliniques (nombre) | Atteinte paraclinique | LCR (bandes oligoclonales) |
|---|---|---|---|---|
| A SEP définie cliniquement | | | | |
| A1 | 2 | 2 | (1) | |
| A2 | 2 | 1 | et 1 | |
| B SEP définie avec les examens de laboratoire | | | | |
| B1 | 2 | 1 | ou 1 | - |
| B2 | 1 | 2 | | + |
| B3 | 1 | 1 | et 1 | + |
| C SEP probable cliniquement | | | | |
| C1 | 2 | 1 | | |
| C2 | 1 | 2 | | |
| C3 | 1 | 1 | et 1 | |
| D SEP probable avec les examens de laboratoire | | | | |
| D4 | 2 | | | + |

b) Critères de McDonald (2001) [7]

| CLINIQUE (poussées) | NOMBRE DE RÉGIONS TOUCHÉES | COMPLÉMENT NÉCESSAIRE POUR LE DIAGNOSTIC |
|---|---|---|
| 2 ou plus | 2 ou plus | ✓ Aucun (éliminer les diagnostics différentiels) |
| 2 ou plus | 1 | ✓ **Dissémination dans l'espace** démontrée par l'IRM (tableau 2) ou association d'anomalie du LCR et 2 lésions ou plus en IRM |
| 1 | 2 ou plus | ✓ **Dissémination dans le temps** par l'IRM (tableau 3) |
| 1 | 1 | ✓ **Dissémination dans l'espace** par l'IRM et dissémination dans le temps par l'IRM (tableau 3) |
| 0 (début progressif) | 1 | ✓ LCR positif<br>✓ et **dissémination dans l'espace** (9 lésions ou plus à l'IRM cérébrale, ou 2 lésions médullaires, ou 1 lésion médullaire et 4 à 8 encéphaliques) ou des potentiels évoqués visuels anormaux associés à des anomalies médullaires (4 à 8 lésions encéphaliques ou 1 lésion médullaire et moins de 4 lésions encéphaliques)<br>✓ et **dissémination dans le temps** par l'IRM (tableau 3) ou une progression sur 1 an minimum. |

*Critères radiologiques de dissémination spatiale*

| | |
|---|---|
| **3 CRITÈRES PARMI LES 4 SUIVANTS** | ✓ 1 lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions sans prise de contraste<br>✓ Au moins 1 lésion sous-tentorielle<br>✓ Au moins 1 lésion juxtacorticale<br>✓ Au moins 3 lésions périventriculaires |

*Critères radiologiques de dissémination dans le temps*

| |
|---|
| **Si la première IRM est effectuée 3 mois ou plus après la poussée initiale :**<br>✓ Une lésion rehaussée par le gadolinium localisée en dehors de la zone initialement atteinte<br>✓ Ou en l'absence de prise de contraste, une nouvelle lésion ou une nouvelle prise de contraste sur une IRM réalisée 3 mois plus tard |
| **Si la première IRM est effectuée moins de 3 mois après l'épisode initial :**<br>✓ Une lésion rehaussée par le gadolinium<br>✓ Ou une nouvelle lésion 3 mois plus tard |

# VII - BIBLIOGRAPHIE


1. Murray TJ. *Multiple sclerosis. The history of a disease.* New York : Demos Medical Publishing ; 2005.

2. Kornek B, Lassmann H. *Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note.* Brain Pathol 1999 ; 9 (4) : 651-6.

3. Sawcer S. *The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects.* Brain 2008 *(sous presse).*

4. Baxter AG. *The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis.* Nat Rev Immunol 2007 ; 7 (11) : 904-12.

5. Silverstein AM. *Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition.* Nat Immunol 2001 ; 2 (4) : 279-81.

6. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.* Ann Neurol 1983 ; 13 (3) : 227-31.

7. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.* Ann Neurol 2001 ; 50 (1) : 121-7.

8. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".* Ann Neurol 2005 ; 58 (6) : 840-6.

9. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis.* Lancet 2002 ; 359 (9313) : 1221-31.

10. Lublin FD, Reingold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis.* Neurology 1996 ; 46 (4) : 907-11.

11. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. *New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis.* Ann Neurol 2007 ; 61 (4) : 300-6.

12. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).* Neurology 1983 ; 33 (11) : 1444-52.

13. Confavreux C, Compston, A. *The natural history of multiple sclerosis.* In : Compston A, ed. McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. London : Churchill Livingstone Elsevier ; 2006 : 183-272.

14. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure.* Brain 1999 ; 122 ( Pt 5) : 871-82.

15. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. *The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure.* Brain 2001 ; 124 (Pt 5) : 962-73.

16. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, et al. *Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity.* Neurology 2005 ; 64 (7) : 1144-51.

17. Marrie RA. *Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology.* Lancet Neurol 2004 ; 3 (12) : 709-18.

18. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe.* Eur J Neurol 2006 ; 13 (7) : 700-22.

19. Moreau T, Manceau E, Lucas B, Lemesle M, Urbinelli R, Giroud M. *Incidence of multiple sclerosis in Dijon, France: a population-based ascertainment.* Neurol Res 2000 ; 22 (2) : 156-9.

20. Weill A, Fender P., Vallier N., et al. *Multiple sclerosis in France : incidence of the disease and prevalence on the treated patients. A study for the Public Health Fund.* Multiple Sclerosis 2005 ; 11 (suppl. 1) 414.

21. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. *Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 ; 78 (7) : 707-9.

22. Yaouang J, Tron, I., Leray, E., et al. . *Incidence of multiple sclerosis in Western France, 2000-2001.* Multiple Sclerosis 2005 ; 11 (suppl. 1) 411.

23. Taithe F, Tilignac, C., Rieu, L., et al. . *Incidence of multiple sclerosis in Auvergne, France : a population-based study.* Multiple Sclerosis 2005 ; 11 (suppl. 1) 412.

24. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. *Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France.* Mult Scler 2007 ; 13 (8) : 962-7.

25. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, et al. *How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS?* Neurology 2007 ; 69 (15) : 1498-507.

26. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. *Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis.* Brain 2004 ; 127 (Pt 4) : 844-50.

27. Hawkins SA, McDonnell GV. *Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 ; 67 (2) : 148-52.

28. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. *Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported.* Neurology 2006 ; 66 (2) : 172-7.

29. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. *Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review.* Arch Neurol 2006 ; 63 (12) : 1686-91.

30. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis.* N Engl J Med 2000 ; 343 (20) : 1430-8.

31. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process.* Brain 2003 ; 126 (Pt 4) : 770-82.

32. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease.* Brain 2006 ; 129 (Pt 3) : 584-94.

33. Confavreux C, Vukusic S. *Age at disability milestones in multiple sclerosis.* Brain 2006 ; 129 (Pt 3) : 595-605.

34. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. *Natural history of multiple sclerosis with childhood onset.* N Engl J Med 2007 ; 356 (25) : 2603-13.

35. Noseworthy J, Paty D, Wonnacott T, Feasby T, Ebers G. *Multiple sclerosis after age 50.* Neurology 1983 ; 33 (12) : 1537-44.

36. White AD, Swingler RJ, Compston DA. *Features of multiple sclerosis in older patients in South Wales.* Gerontology 1990 ; 36 (3) : 159-64.

37. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. *Late-onset multiple sclerosis.* J Am Geriatr Soc 2001 ; 49 (2) : 168-71.

38. Kis B, Rumberg B, Berlit P. *Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis.* J Neurol 2008 ; 255 (5) : 697-702.

39. Bulman DE, Sadovnick AD, Ebers GC. *Age of onset in siblings concordant for multiple sclerosis.* Brain 1991 ; 114 ( Pt 2) : 937-50.

40. Doolittle TH, Myers RH, Lehrich JR, et al. *Multiple sclerosis sibling pairs: clustered onset and familial predisposition.* Neurology 1990 ; 40 (10) : 1546-52.

41. Trojano M, Liguori M, De Robertis F, et al. *Comparison of clinical and demographic features between affected pairs of Italian multiple sclerosis multiplex families; relation to tumour necrosis factor genomic polymorphisms.* J Neurol Sci 1999 ; 162 (2) : 194-200.

42. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. *Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis.* Neurol Sci 2004 ; 25 Suppl 4 : S350-5.

43. Tremlett H, Devonshire V. *Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome?* Neurology 2006 ; 67 (6) : 954-9.

44. de Seze J, Delalande S, Michelin E, et al. *Brain MRI in late-onset multiple sclerosis.* Eur J Neurol 2005 ; 12 (4) : 241-4.

45. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. *Incidental findings on brain MRI in the general population.* N Engl J Med 2007 ; 357 (18) : 1821-8.

46. Hooge JP, Redekop WK. *Multiple sclerosis with very late onset.* Neurology 1992 ; 42 (10) : 1907-10.

47. Confavreux C, Aimard G, Devic M. *Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients.* Brain 1980 ; 103 (2) : 281-300.

48. Runmarker B, Andersen O. *Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up.* Brain 1993 ; 116 ( Pt 1) : 117-34.

49. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome.* Brain 1991 ; 114 ( Pt 2) : 1045-56.

50. Trojano M, Avolio C, Manzari C, et al. *Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 58 (3) : 300-6.

51. Runmarker B, Andersson C, Oden A, Andersen O. *Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models.* J Neurol 1994 ; 241 (10) : 597-604.

52. Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al. *Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study.* Acta Neurol Scand 1992 ; 85 (3) : 212-8.

53. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. *Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension.* Mult Scler 2001 ; 7 (1) : 59-65.

54. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. *Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG).* Neurology 1998 ; 51 (3) : 765-72.

55. Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M, et al. *Age at onset in multiple sclerosis.* Neurol Sci 2000 ; 21 (4 Suppl 2) : S825-9.

56. Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, et al. *Age-related disability in multiple sclerosis.* Ann Neurol 2002 ; 51 (4) : 475-80.

57. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. *EDMUS, a European database for multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992 ; 55 (8) : 671-6.

58. Amato MP, Ponziani G. *A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis.* Neurol Sci 2000 ; 21 (4 Suppl 2) : S831-8.

59. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability.* Brain 1989 ; 112 ( Pt 1) : 133-46.

60. Miller DH, Leary SM. *Primary-progressive multiple sclerosis.* Lancet Neurol 2007 ; 6 (10) : 903-12.

**RESUME DE LA THESE**

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique du système nerveux central, débutant le plus souvent chez l'adulte jeune avec une nette prédominance féminine. Les formes à début tardif (après 50 ans) ont traditionnellement été considérées comme étant de mauvais pronostic, associées à des délais d'atteinte d'un handicap irréversible d'autant plus courts que la maladie débute tardivement. Il existe toutefois des facteurs confondants potentiels comme le sexe et surtout la forme évolutive. Nous avons donc voulu réévaluer l'importance pronostique de l'âge tardif au début de la maladie à partir de la cohorte lorraine des patients atteints de SEP (LORSEP), d'abord en étudiant en analyse univariée l'influence respective de l'âge au début de la maladie, du sexe et de la forme évolutive, puis en testant leur effet en analyse multivariée.

Les caractéristiques cliniques des SEP débutant après 50 ans dans la cohorte LORSEP semblent conformes aux données de la littérature, avec en particulier une surreprésentation de formes progressives primaires. En analyse univariée comme en analyse multivariée, l'âge tardif au début de la maladie, les formes de type progressif primaire et le sexe masculin sont prédictifs de l'accumulation rapide d'un handicap irréversible, dont témoignent des délais courts d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7. Il existe d'autre part une interaction de type quantitative entre l'âge au début de la maladie et la forme sur la progression du handicap, mais pas entre le sexe et l'âge au début de la maladie ou la forme évolutive. En revanche, bien que l'âge tardif et la forme semblent tous deux influencer les délais d'atteinte de scores EDSS 6 et 7 à partir d'un score EDSS 4, seule l'influence de l'âge au début de la maladie perdure en analyse multivariée.

**TITRE EN ANGLAIS**

Late onset multiple sclerosis : the LORSEP cohort.

**THESE** : MEDECINE SPECIALISEE – Année 2008

**MOTS CLES** : sclérose en plaques, épidémiologie, formes tardives, pronostic

Intitulé et adresse de l'U.F.R. :
**Faculté de médecine de Nancy**
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex

VU

NANCY, le **22 septembre 2008**
Le Président de Thèse

**Professeur H. VESPIGNANI**

NANCY, le **1er octobre 2008**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

**Mme le Professeur M.C. BÉNÉ**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **07 octobre 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

**Professeur J.P. FINANCE**

**RESUME DE LA THESE**

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique du système nerveux central, débutant le plus souvent chez l'adulte jeune avec une nette prédominance féminine. Les formes à début tardif (après 50 ans) ont traditionnellement été considérées comme étant de mauvais pronostic, associées à des délais d'atteinte d'un handicap irréversible d'autant plus courts que la maladie débute tardivement. Il existe toutefois des facteurs confondants potentiels comme le sexe et surtout la forme évolutive. Nous avons donc voulu réévaluer l'importance pronostique de l'âge tardif au début de la maladie à partir de la cohorte lorraine des patients atteints de SEP (LORSEP), d'abord en étudiant en analyse univariée l'influence respective de l'âge au début de la maladie, du sexe et de la forme évolutive, puis en testant leur effet en analyse multivariée.

Les caractéristiques cliniques des SEP débutant après 50 ans dans la cohorte LORSEP semblent conformes aux données de la littérature, avec en particulier une surreprésentation de formes progressives primaires. En analyse univariée comme en analyse multivariée, l'âge tardif au début de la maladie, les formes de type progressif primaire et le sexe masculin sont prédictifs de l'accumulation rapide d'un handicap irréversible, dont témoignent des délais courts d'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7. Il existe d'autre part une interaction de type quantitative entre l'âge au début de la maladie et la forme sur la progression du handicap, mais pas entre le sexe et l'âge au début de la maladie ou la forme évolutive. En revanche, bien que l'âge tardif et la forme semblent tous deux influencer les délais d'atteinte de scores EDSS 6 et 7 à partir d'un score EDSS 4, seule l'influence de l'âge au début de la maladie perdure en analyse multivariée.

**TITRE EN ANGLAIS**

Late onset multiple sclerosis : the LORSEP cohort.

---

**THESE** : MEDECINE SPECIALISEE – Année 2008

---

**MOTS CLES** : sclérose en plaques, épidémiologie, formes tardives, pronostic

---

Intitulé et adresse de l'U.F.R. :
**Faculté de médecine de Nancy**
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex