



# Facteurs prédictifs de passage de la sclérose en plaques récurrente-rémittente en forme secondairement progressive en Normandie

Juliette Cuche

## ► To cite this version:

Juliette Cuche. Facteurs prédictifs de passage de la sclérose en plaques récurrente-rémittente en forme secondairement progressive en Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02321820

**HAL Id: dumas-02321820**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02321820>**

Submitted on 21 Oct 2019

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 05/07/2019

par

Madame Juliette CUCHE

Née le 31 mai 1990 à MEUDON-La-FORÊT (Hauts-de-Seine)

**TITRE DE LA THÈSE :**

FACTEURS PREDICTIFS DE PASSAGE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES  
RECURRENTE-REMITTENTE EN FORME SECONDAIREMENT PROGRESSIVE  
EN NORMANDIE

**Président : Monsieur le Professeur Gilles DEFER**

Membres : Monsieur le Professeur Vincent de la SAYETTE

Monsieur le Professeur Fausto VIADER

Madame le Docteur Nathalie DERACHE

**Directrice de thèse : Docteur Nathalie DERACHE**

**Année Universitaire 2018/2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|     |                       |                                           |
|-----|-----------------------|-------------------------------------------|
| M.  | AGOSTINI Denis        | Biophysique et médecine nucléaire         |
| M.  | AIDE Nicolas          | Biophysique et médecine nucléaire         |
| M.  | ALLOUCHE Stéphane     | Biochimie et biologie moléculaire         |
| M.  | ALVES Arnaud          | Chirurgie digestive                       |
| M.  | AOUBA Achille         | Médecine interne                          |
| M.  | BABIN Emmanuel        | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| M.  | BÉNATEAU Hervé        | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M.  | BENOIST Guillaume     | Gynécologie - Obstétrique                 |
| M.  | BERGER Ludovic        | Chirurgie vasculaire                      |
| M.  | BERGOT Emmanuel       | Pneumologie                               |
| M.  | BIBEAU Frédéric       | Anatomie et cytologie pathologique        |
| Mme | BRAZO Perrine         | Psychiatrie d'adultes                     |
| M.  | BROUARD Jacques       | Pédiatrie                                 |
| M.  | BUSTANY Pierre        | Pharmacologie                             |
| Mme | CHAPON Françoise      | Histologie, Embryologie                   |
| Mme | CLIN-GODARD Bénédicte | Médecine et santé au travail              |
| M.  | COQUEREL Antoine      | Pharmacologie                             |
| M.  | DAMAJ Ghandi Laurent  | Hématologie                               |
| M.  | DAO Manh Thông        | Hépatologie-Gastro-Entérologie            |
| M.  | DEFER Gilles          | Neurologie                                |
| M.  | DELAMILLIEURE Pascal  | Psychiatrie d'adultes                     |

|     |                        |                                                         |
|-----|------------------------|---------------------------------------------------------|
| M.  | DENISE Pierre          | Physiologie                                             |
| M.  | DERLON Jean-Michel     | Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Neurochirurgie             |
| Mme | DOLLFUS Sonia          | Psychiatrie d'adultes                                   |
| M.  | DREYFUS Michel         | Gynécologie - Obstétrique                               |
| M.  | DU CHEYRON Damien      | Réanimation médicale                                    |
| Mme | ÉMERY Evelyne          | Neurochirurgie                                          |
| M.  | ESMAIL-BEYGUI Farzin   | Cardiologie                                             |
| Mme | FAUVET Raffaèle        | Gynécologie – Obstétrique                               |
| M.  | FISCHER Marc-Olivier   | Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire |
| M.  | GÉRARD Jean-Louis      | Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire |
| M.  | GUILLOIS Bernard       | Pédiatrie                                               |
| Mme | GUITTET-BAUD Lydia     | Épidémiologie, économie de la santé et prévention       |
| M.  | HABRAND Jean-Louis     | Cancérologie option Radiothérapie                       |
| M.  | HAMON Martial          | Cardiologie                                             |
| Mme | HAMON Michèle          | Radiologie et imagerie médicale                         |
| M.  | HANOUS Jean-Luc        | Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire |
| M.  | HULET Christophe       | Chirurgie orthopédique et traumatologique               |
| M.  | HURAU de LIGNY Bruno   | Éméritat jusqu'au 31/01/2020 Néphrologie                |
| M.  | ICARD Philippe         | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire               |
| M.  | JOIN-LAMBERT Olivier   | Bactériologie - Virologie                               |
| Mme | JOLY-LOBBEDEZ Florence | Cancérologie                                            |
| M.  | JOUBERT Michael        | Endocrinologie                                          |
| Mme | KOTTLER Marie-Laure    | Biochimie et biologie moléculaire                       |
| M.  | LAUNOY Guy             | Épidémiologie, économie de la santé et prévention       |
| M.  | LE COUTOUR Xavier      | Épidémiologie, économie de la santé et prévention       |
| M.  | LE HELLO Simon         | Bactériologie-Virologie                                 |
| Mme | LE MAUFF Brigitte      | Immunologie                                             |
| M.  | LEPORRIER Michel       | Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Hématologie                |

|     |                       |                                                              |
|-----|-----------------------|--------------------------------------------------------------|
| M.  | LEROY François        | Rééducation fonctionnelle                                    |
| M.  | LOBBEDEZ Thierry      | Néphrologie                                                  |
| M.  | MANRIQUE Alain        | Biophysique et médecine<br>nucléaire                         |
| M.  | MARCÉLLI Christian    | Rhumatologie                                                 |
| M.  | MARTINAUD Olivier     | Neurologie                                                   |
| M.  | MAUREL Jean           | Chirurgie générale                                           |
| M.  | MILLIEZ Paul          | Cardiologie                                                  |
| M.  | MOREAU Sylvain        | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie                              |
| M.  | MOUTEL Grégoire       | Médecine légale et droit de la<br>santé                      |
| M.  | NORMAND Hervé         | Physiologie                                                  |
| M.  | PARIENTI Jean-Jacques | Biostatistiques, info. médicale et<br>tech. de communication |
| M.  | PELAGE Jean-Pierre    | Radiologie et imagerie médicale                              |
| Mme | PIQUET Marie-Astrid   | Nutrition                                                    |
| M.  | QUINTYN Jean-Claude   | Ophtalmologie                                                |
| M.  | RAVASSE Philippe      | Chirurgie infantile                                          |
| M.  | REZNIK Yves           | Endocrinologie                                               |
| M.  | ROD Julien            | Chirurgie infantile                                          |
| M.  | ROUPIE Éric           | Médecine d'urgence                                           |
| Mme | THARIAT Juliette      | Radiothérapie                                                |
| M.  | TILLOU Xavier         | Urologie                                                     |
| M.  | TOUZÉ Emmanuel        | Neurologie                                                   |
| M.  | TROUSSARD Xavier      | Hématologie                                                  |
| Mme | VABRET Astrid         | Bactériologie - Virologie                                    |
| M.  | VERDON Renaud         | Maladies infectieuses                                        |
| Mme | VERNEUIL Laurence     | Dermatologie                                                 |
| M.  | VIADER Fausto         | Neurologie                                                   |
| M.  | VIVIEN Denis          | Biologie cellulaire                                          |

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

### **PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS À TEMPS PLEIN**

M. VABRET François Addictologie

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS À MI-TEMPS**

M. de la SAYETTE Vincent Neurologie

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne Dermatologie

Mme LESCURE Pascale Gériatrie et biologie du vieillissement

M. SABATIER Rémi Cardiologie

### **PRCE**

Mme LELEU Solveig Anglais

**Année Universitaire 2018/2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|     |                    |                                                              |
|-----|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| M.  | ALEXANDRE Joachim  | Pharmacologie clinique                                       |
| Mme | BENHAÏM Annie      | Biologie cellulaire                                          |
| M.  | BESNARD Stéphane   | Physiologie                                                  |
| Mme | BONHOMME Julie     | Parasitologie et mycologie                                   |
| M.  | BOUVIER Nicolas    | Néphrologie                                                  |
| M.  | COULBAULT Laurent  | Biochimie et Biologie moléculaire                            |
| M.  | CREVEUIL Christian | Biostatistiques, info. médicale et<br>tech. de communication |
| M.  | DE BOYSSON Hubert  | Médecine interne                                             |
| Mme | DEBRUYNE Danièle   | Éméritat jusqu'au 31/08/2019                                 |
| Mme | DERLON-BOREL Annie | Éméritat jusqu'au 31/08/2020                                 |
| Mme | DINA Julia         | Bactériologie - Virologie                                    |
| Mme | DUPONT Claire      | Pédiatrie                                                    |
| M.  | ÉTARD Olivier      | Physiologie                                                  |
| M.  | GABEREL Thomas     | Neurochirurgie                                               |
| M.  | GRUCHY Nicolas     | Génétique                                                    |
| M.  | GUÉNOLÉ Fabian     | Pédopsychiatrie                                              |
| M.  | HITIER Martin      | Anatomie - ORL Chirurgie<br>Cervico-faciale                  |

|     |                            |                                           |
|-----|----------------------------|-------------------------------------------|
| M.  | ISNARD Christophe          | Bactériologie Virologie                   |
| M.  | LEGALLOIS Damien           | Cardiologie                               |
| Mme | LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale                |
| Mme | LEPORRIER Nathalie         | Éméritat jusqu'au 31/10/2020 Génétique    |
| Mme | LEVALLET Guénaëlle         | Cytologie et Histologie                   |
| M.  | LUBRANO Jean               | Chirurgie générale                        |
| M.  | MITTRE Hervé               | Biologie cellulaire                       |
| M.  | REPESSEY Yohann            | Hématologie                               |
| M.  | SESBOÜÉ Bruno              | Physiologie                               |
| M.  | TOUTIRAI Olivier           | Immunologie                               |
| M.  | VEYSSIERE Alexis           | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS À MI-TEMPS**

|     |                                        |                   |
|-----|----------------------------------------|-------------------|
| Mme | ABBATE-LERAY Pascale                   | Médecine générale |
| M.  | COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)    | Médecine générale |
| M.  | LE BAS François (fin 31/08/19)         | Médecine générale |
| Mme | NOEL DE JAEGER Sophie (fin 31/08/2021) | Médecine générale |
| M.  | SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)        | Médecine générale |



## Remerciements

Merci au Dr Nathalie Derache d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci surtout pour sa disponibilité, pour son côté « maternel » et pour ses nombreux et précieux conseils.

Merci au Pr Gilles Defer d'avoir accepté d'être le président de jury de cette thèse et pour son enseignement tout au long de mon internat.

Merci au Pr Vincent de la Sayette d'avoir accepté de faire partie du jury, de m'avoir transmis ses nombreuses connaissances ; grâce à vous je sais ce qu'est un « ardillon » !

Merci au Pr Fausto Viader d'avoir accepté de faire partie du jury et de m'avoir fait partager son savoir sémiologique durant tout mon internat.

Merci au Dr Bertrand Bourre pour son autorisation d'accès au registre de l'OFSEP de Rouen.

Merci au Dr Rémy Morello sans qui les analyses statistiques n'auraient pu voir le jour et à Floriane Calocer pour sa contribution concernant la base de données OFSEP.

Merci à tous les chefs de neurologie du CHU de Caen pour leur enseignement durant ces 4 semestres.

Merci au Dr Lydie Dubuc-Lepetit pour sa confiance et à toute l'équipe du CH de Saint-Lô, médicale comme paramédicale. J'y ai trouvé un véritable groupe d'amis.

Merci à Papa, Maman, Charlotte et Pauline d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue durant toutes ces années difficiles, de m'avoir autorisée à raconter quelques histoires carabines alors que certains étaient au bord du malaise vagal ^^.

Merci à eux, ainsi qu'à Christophe et Thomas, pour leur assistance linguistique (français, anglais, informatique).

Merci à mes grands-parents pour leur soutien et les valeurs qu'ils m'ont transmises.

Merci à « La Smala » pour leur soutien quotidien et leur présence à chaque étape de mon parcours. Vous êtes toujours une grande bouffée d'oxygène. « Avec eux j'ai moins de failles, avec eux je me sens de taille / Avec eux rien que ça taille, ça tient chaud quand il caille » (Grand Corps Malade).

Merci à ma So-So, mon double de l'externat et grande amie sans qui je n'y serais pas arrivée. Tu resteras mon coup de cœur de mes années médecine !

Merci aux « Slopettes » pour tous les bons moments passés pendant l'externat.

Merci à mes copines d'aventures Fanny et Rizlenn : avec elles, rien n'est impossible.

Merci à Julien, mon ami, mon coach sportif de l'externat, mon binôme de percussion, d'avoir toujours su me redonner confiance en moi.

Merci à la « Team Neuro » devenue des amis : Alice, Pierre, Mathieu, Charlotte, Agathe, Elsa, Alix, Maxime, Sophie sans oublier les infirmier(e)s Lyzou et Pichard ! Et un merci tout particulier à Romain pour son esprit 2.0 qui m'a grandement aidée dans ce travail.

Merci à Renaud de m'avoir suivie dans cette aventure, d'être resté à mes côtés et de m'avoir toujours poussée vers l'avant.

## Abréviations

ADEM : Acute Disseminated Encephalo-Myelitis

AG : Acétate de Glatiramère

AMM : Autorisation de la Mise sur le Marché

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CIS : Syndrome Cliniquement Isolé

EAE : Encéphalopathie Allergique Expérimentale

EBV : Epstein-Barr Virus

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

IMD : Immuno-Modulateur

IMS : Immuno-Suppresseur

INF : Interféron

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MOG : Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein

NMO : Neuro-Myélite Optique

OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose En Plaques

P1-P2 : Première et Deuxième Poussée

PP : Primaire Progressive

PR : Progressive Rémittente

RIS : Syndrome Radiologiquement Isolé

RR : Récurrente-Rémittente

SEP : Sclérose En Plaques

SNC : Système Nerveux Central

SP : Secondairement Progressive

TAP : Taux Annuel de Poussées

TPL : Traitements de Première Ligne

TSL : Traitements de Seconde Ligne

## Tableaux et figures

Figure 1 : Prévalence de la SEP en France (site de la Fondation ARSEP)

Figure 2 : Incidence de la SEP en France (site de la Fondation ARSEP)

Figure 3 : Dérégulation du système immunitaire à l'intérieure du SNC au début de la sclérose en plaques et dans son état avancé (adapté de Dendrou et al.)

Figure 4 : Évolution clinique de la SEP (adapté de Filippi et al.)

Figure 5 : Durée de la phase RR en fonction de l'âge au début de la maladie

Figure 6 : Durée de la phase RR en fonction du délai P1-P2

Figure 7 : Durée de la phase RR en fonction du délai entre le début de la maladie et l'instauration du traitement (TPL ou TSL)

Graphique 1 : Diagramme de flux de la population

Graphique 2 : Répartitions des groupes pour l'analyse principale

Tableau 1 : Critères pour diagnostic de SEP-RR Mac Donald 2017

Tableau 2 : Présentation des traitements de première ligne de la SEP-RR

Tableau 3 : Présentation des principaux traitements de seconde ligne de la SEP-RR

Tableau 4 : Caractéristiques de la population globale incluse et des deux groupes

Tableau 5 : Analyse comparative : régression logistique multivariée des facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans

Tableau 6 : Caractéristiques de la population des SEP-SP. Facteurs prédictifs d'un passage précoce en forme SP : Analyse de régression linéaire univariée

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'un passage précoce en forme SP : Analyse de régression linéaire multivariée

Annexe 1 : Échelle EDSS, d'après Kurtzke, 1983

Annexe 2 : Analyse comparative : régression logistique univariée des facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans

# Sommaire

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introduction .....                                                       | 1  |
| 1.1. Généralités sur la SEP .....                                           | 1  |
| 1.2. Physiopathologie.....                                                  | 2  |
| 1.3. Diagnostic .....                                                       | 5  |
| 1.4. Formes de SEP.....                                                     | 7  |
| 1.5. Présentation des traitements de fond.....                              | 9  |
| 1.6. SEP secondairement progressive (SEP-SP) .....                          | 12 |
| 1.6.1. Définition .....                                                     | 12 |
| 1.6.2. Facteurs prédictifs de la forme secondairement progressive .....     | 13 |
| 1.7. Objectifs de l'étude et critères de jugement .....                     | 19 |
| 1.7.1. Objectifs de l'étude .....                                           | 19 |
| 1.7.2. Critères de jugement.....                                            | 19 |
| 2. Méthode .....                                                            | 20 |
| 2.1. Population étudiée.....                                                | 20 |
| 2.1.1. Base de données européenne pour la sclérose en plaques (OFSEP) ..... | 20 |
| 2.1.2. Patients de l'étude .....                                            | 20 |
| 2.2. Facteurs prédictifs étudiés .....                                      | 21 |
| 2.3. Analyse statistique.....                                               | 21 |
| 3. Résultats .....                                                          | 23 |
| 3.1. Diagramme de flux de la population .....                               | 23 |
| 3.2. Facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans.....               | 24 |
| 3.2.1. Analyse descriptive.....                                             | 24 |
| 3.2.2. Comparaison des deux groupes .....                                   | 27 |
| 3.3. Facteurs prédictifs d'un délai court de passage en forme SP .....      | 29 |
| 3.3.1. Description de la population des SEP-SP .....                        | 29 |
| 3.3.2. Facteurs prédictifs d'un passage précoce en forme SP .....           | 31 |
| 4. Discussion.....                                                          | 35 |
| 4.1. Comparaison avec la littérature.....                                   | 35 |
| 4.1.1. Population globale .....                                             | 35 |
| 4.1.2. Facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans.....             | 35 |
| 4.1.3. Facteurs prédictifs de passage précoce en forme SP .....             | 37 |
| 4.2. Limites de notre étude .....                                           | 38 |
| 4.3. Perspectives .....                                                     | 39 |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 5. Conclusion .....   | 41 |
| 6. Bibliographie..... | 42 |
| 7. Annexes .....      | 47 |

# 1. Introduction

## 1.1. Généralités sur la SEP

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune du système nerveux central (SNC) inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative (1).

La SEP est une maladie hétérogène tant dans sa présentation clinique et radiologique que dans son évolution et sa réponse aux traitements (2).

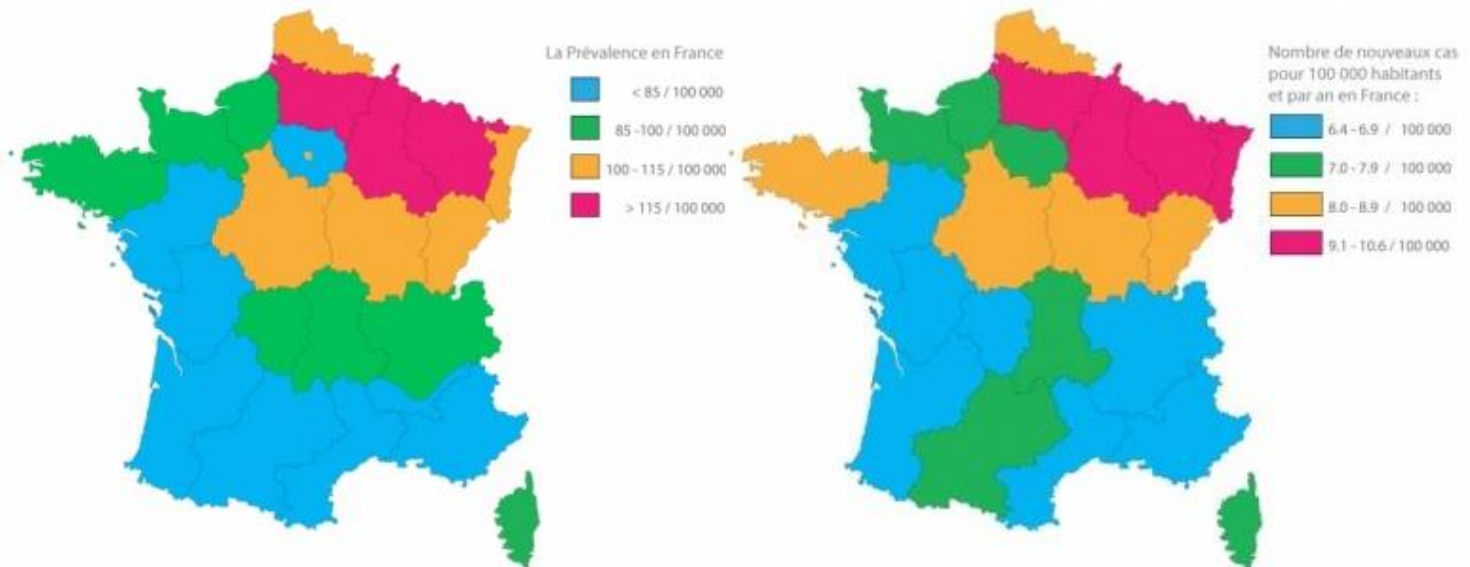
Elle touche le plus souvent les adultes jeunes avec un âge moyen d'entrée dans la maladie entre 20 et 40 ans (1,3) même si la SEP peut être diagnostiquée chez les enfants (<18 ans) ou des personnes plus âgées, après 40 ans. La sclérose en plaques est l'une des causes de handicap du sujet jeune la plus fréquente (2).

Elle touche majoritairement les femmes avec un sexe ratio de 3:1 en 2010.

Environ 2,3 millions de personnes sont atteints de la SEP dans le monde (1) et 100 000 personnes en France selon la Fondation pour l'aide à la recherche sur la SEP (ARSEP). 5000 personnes sont diagnostiquées chaque année en France (4).

La prévalence de la SEP en France, était estimée à 151,2 / 100 000 habitants en 2012, d'après la base de données de soins de santé française. Selon Foulon et al., en 2012 la prévalence en Haute Normandie était estimée à 150,8 / 100 000 habitants et à 148,0 / 100 000 habitants en Basse Normandie (5). Cette prévalence a augmenté ces dernières années et varie selon les pays avec un gradient Nord-Sud (1). Elle varie également selon les régions en France allant de <85 / 100 000 dans les régions du Sud à >115 / 100 000 dans les régions du Nord-Est (prévalence normalisée sur l'âge). En Normandie, la prévalence normalisée sur l'âge varie de 85 à 100 / 100 000 habitants (selon la Fondation ARSEP) (6).

En 2008, l'incidence de la SEP pour les femmes était de 3,6 / 100 000 personne-an et de 2,0 / 100 000 personne-an pour les hommes (1). Actuellement, d'après la fondation ARSEP, son incidence en Normandie est estimée à 7,0 – 7,9 / 100 000 habitants / an (6).



**Figure 1 : Prévalence de la SEP en France (site de la Fondation ARSEP (6))**

**Figure 2 : Incidence de la SEP en France (site de la Fondation ARSEP (6))**

## 1.2. Physiopathologie

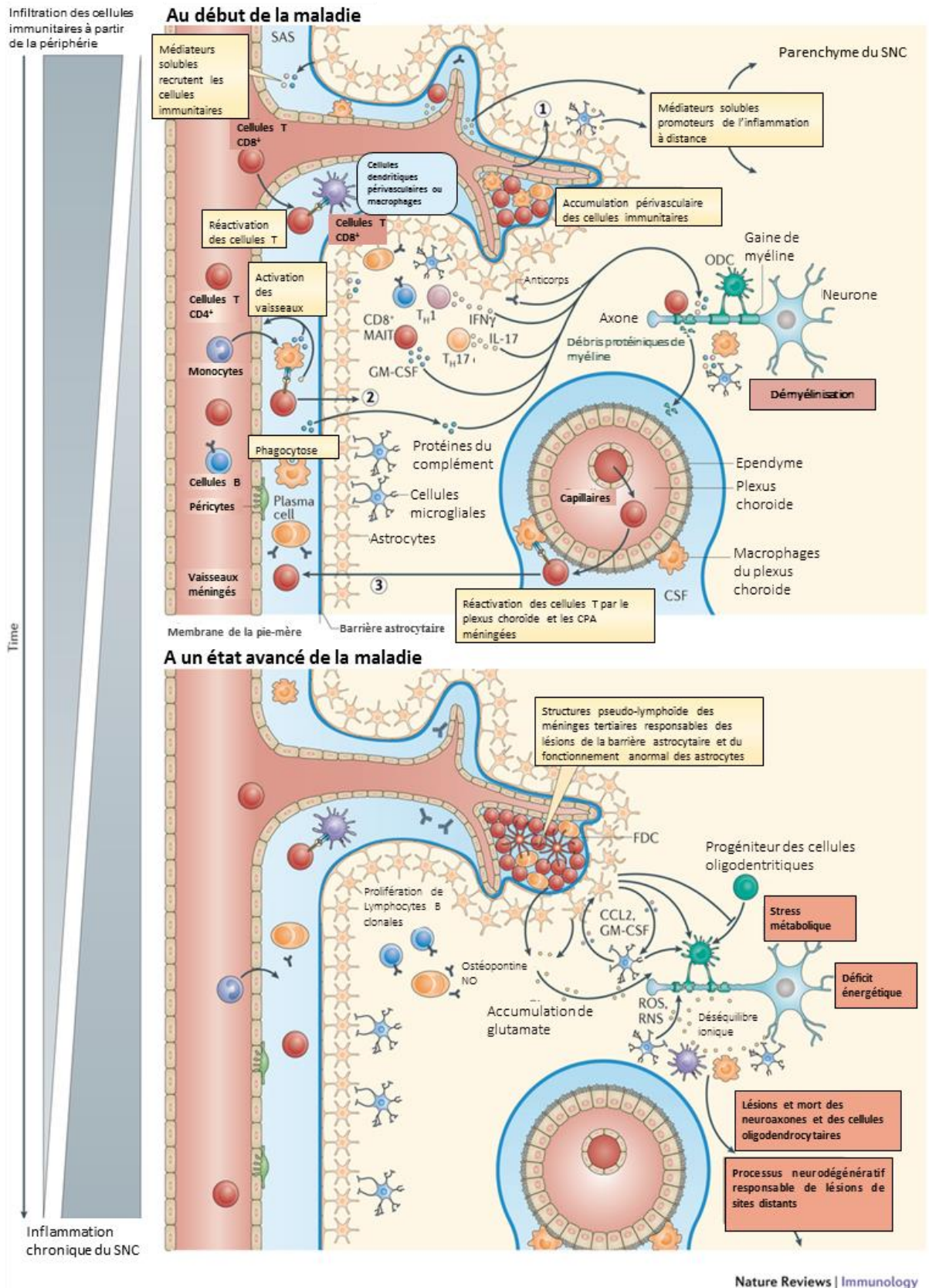
La physiopathologie de la sclérose en plaques est complexe, impliquant des mécanismes à la fois inflammatoire et dégénératif, mais de nombreuses recherches sont encore actuellement en cours pour mieux connaître les différents acteurs et leur rôle.

L'inflammation dans la sclérose en plaques est générée par les lymphocytes T et B, par l'activation de la microglie et par les macrophages. Cela provoque des lésions focales de démyélinisation le plus souvent situées autour des veinules et caractérisées par la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (1,7). La rupture de la BHE est un mécanisme mal connu mettant en jeu des cytokines pro-inflammatoires. Cette rupture entraîne une inflammation via les leucocytes activés (macrophage, lymphocytes T et B) entrant dans le SNC et conduisant à une démyélinisation, puis provoquant de la gliose réactionnelle et une dégénérescence axonale (1).

Au début de la maladie, il existe la présence d'une inflammation auto-immune secondaire à l'activation de cellules immunitaires (lymphocytes T et B, monocytes) en périphérie. Cette hypothèse se base notamment sur les modèles animaux de l'encéphalopathie allergique expérimentale (EAE) où la maladie peut être induite par l'injection de protéines dérivées de la myéline, le tout piloté par les cellules T CD4 spécifiques du SNC. Les cellules T CD4 sont activées en périphérie par mimétisme moléculaire. Les cellules T CD8 spécifiques de l'antigène du SNC, sont impliquées dans une deuxième étape causant des dommages au système nerveux central pendant les poussées et dans la phase chronique. L'activation des lymphocytes T autoréactifs spécifiques du SNC à la périphérie pourrait être influencée par une dysrégulation à la fois du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif. Une fois activées, les cellules immunitaires transitent vers le parenchyme du SNC via les espaces péri-vasculaires en passant par la BHE ou par les plexus choroïdes au niveau du LCR. Cette infiltration dans les espaces péri-vasculaires diminue au cours de la maladie.

A la phase plus tardive, l'infiltration antérieure de cellules immunitaires adaptatives peut contribuer à l'inflammation à long terme de la sclérose en plaques par la mise en place éventuelle de structures lymphoïdes tertiaires dans le SNC. Une fois dans le SNC, les cellules immunitaires activent les cellules microgliales et les astrocytes résidents du SNC qui, à leur tour, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, de l'oxyde nitrique et des métalloprotéinases matricielles, conduisant, à terme, à la destruction de la gaine de myéline. Les astrocytes, via la production de chimiokines CCL2 entraînent une activation microgliale encore plus forte et empêchent la remyélinisation aux sites des lésions neuro-axonales en inhibant la production d'oligodendrocytes matures (1,8,9).





**Figure 3 : Dérégulation du système immunitaire à l'intérieur du SNC au début de la sclérose en plaques et dans son état avancé (adapté de Dendrou et al. (9))**

### 1.3. Diagnostic

Le diagnostic de SEP est fondé sur la mise en évidence de critères de dissémination temporo-spatiale qui ont été décrits pour la première fois en 1983 par Poser et al. (11). En 1997, l'apport des données d'IRM cérébrale conduit à un diagnostic plus précoce et plus spécifique en permettant de définir des critères radiologiques de dissémination temporo-spatiale, ainsi l'IRM ajoute une valeur supplémentaire et joue un rôle majeur à la fois pour le diagnostic de SEP et pour le pronostic de conversion après la survenue d'un 1<sup>er</sup> épisode clinique selon les critères de Barkhof (10).

Les critères diagnostiques de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) ont été remis à jour à plusieurs reprises en fonction des avancées des connaissances cliniques et radiologiques en 2001, 2005, 2010, 2017 sous le nom de « Critères de Mc Donald », tout en gardant le principe de la dissémination temporelle et spatiale (11). Ils ont pour but de mieux définir le diagnostic de SEP-RR avec à la fois une sensibilité et une spécificité importante afin de mettre en place une prise en charge précoce et adaptée à chaque patient.

| Présentation clinique                                                                                                                                                                                                                                | Données supplémentaires nécessaires au diagnostic de SEP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> poussées</li> <li>• <math>\geq 2</math> lésions cliniques ou 1 lésion clinique avec preuve d'une poussée antérieure compatible</li> </ul>                                               | Aucune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> poussées</li> <li>• 1 lésion clinique</li> </ul>                                                                                                                                        | Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• Attendre une nouvelle poussée dans un site différent</li> </ul>                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 poussée</li> <li>• <math>\geq 2</math> lésions cliniques</li> </ul>                                                                                                                                       | Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• <u>Présence de BOC dans le LCR</u> ou</li> <li>• Attendre une deuxième poussée</li> </ul>                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 poussée ou 1 lésion clinique</li> </ul> = syndrome cliniquement isolé (SCI)                                                                                                                               | Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• Attendre une deuxième poussée dans un site différent</li> </ul> <b>ET</b> Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• <u>Présence de BOC dans le LCR</u> ou</li> <li>• Attendre une deuxième poussée</li> </ul> |
| Critères dissémination spatiale à l'IRM                                                                                                                                                                                                              | Critères dissémination temporelle à l'IRM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| $\geq 1$ lésion hyper-T2, dans au moins 2 des 4 régions typiques de SEP : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Juxtacorticale ou <u>Corticale</u></li> <li>• Périventriculaire</li> <li>• Infratentorielle</li> <li>• Moelle épinière</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence simultanée d'une lésion asymptomatique Gd+ et d'une lésion non rehaussée à n'importe quel moment</li> <li>• Présence d'une nouvelle lésion T2 ou Gd+ sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM initiale</li> </ul>                                                                                          |

**Tableau 1 : Critères pour diagnostic de SEP-RR Mac Donald 2017 (13)**

#### 1.4. Formes de SEP

En 1996, un consensus international a permis de définir une classification des différentes formes de SEP avec quatre phénotypes : la SEP récurrente-rémittente (SEP-RR), la SEP primaire progressive (SEP-PP), la SEP secondairement progressive (SEP-SP) et la SEP progressive rémittente (SEP-PR) (12). La SEP progressive rémittente reste une entité encore débattue et est souvent rattachée à la SEP-PP dans les études.

En 2014, une nouvelle classification de SEP a été proposée par Lublin et al. prenant en compte l'existence du syndrome cliniquement isolé (CIS) et du syndrome radiologiquement isolé (RIS) et caractérisant la SEP sous forme active ou non (13).

Le CIS correspond au premier évènement clinique présentant les caractéristiques d'un phénomène démyélinisant typique de SEP. La dissémination ni spatiale ni temporelle ne sont présentes. Le CIS est considéré comme un élément phénotypique de SEP.

Le RIS correspond à la découverte fortuite à l'IRM de la présence de lésions suggérant un phénomène démyélinisant sans qu'aucun évènement clinique démyélinisant ne soit rapporté. Le RIS, lui, n'est pas considéré comme un sous-type de SEP. Il a été proposé pour la première fois en 2009 (14).

L'intérêt de classer les SEP en forme active ou progressive permet de mieux adapter les stratégies thérapeutiques et d'influer sur le pronostic (13).

L'activité inflammatoire de la SEP est définie :

- cliniquement par poussées, épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant, suivies d'une récupération complète ou partielle, en l'absence de fièvre ou d'infection ;
- et/ou radiologiquement par l'apparition de nouvelles lésions T1 prenant le contraste ou de nouvelles lésions T2 hyper-intenses ou augmentant de taille de manière non équivoque sur des IRM de suivi.

La progression est définie :

- cliniquement par l'aggravation continue documentée objectivement des troubles neurologiques/incapacité sans récupération (des fluctuations et des périodes de stabilité peuvent survenir) ;
- radiologiquement : les mesures radiologiques de la progression ne sont pas établies ou standardisées et ne sont donc pas utiles (pour le moment) pour la description phénotypique de patients individuels. Sont en cours d'évaluation l'augmentation du nombre et du volume des lésions T1 hypointenses, la perte de volume cérébral et les modifications en imagerie par transfert d'aimantation et tenseur de diffusion.

Ceci nous permet de classer les formes progressives en 4 sous-types :

- Les formes actives avec progression
- Les formes actives sans progression
- Les formes non actives avec progression
- Les formes non actives sans progression : maladie stable à risque d'aggravation ultérieure

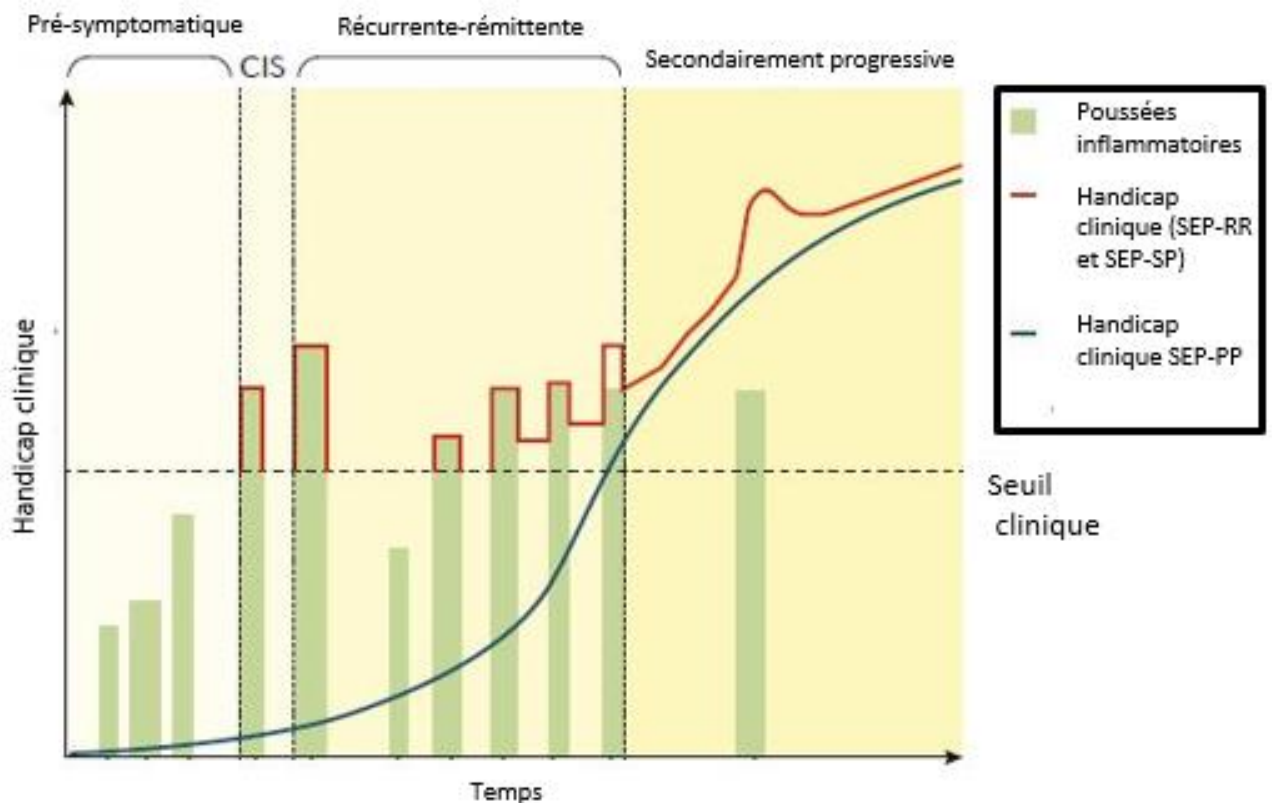


Figure 4 : Évolution clinique de la SEP (adapté de Filippi et al. (2))

## 1.5. Présentation des traitements de fond

Les traitements de fond de la SEP visent à diminuer l'inflammation du SNC.

Ces traitements de première ligne (TPL) et de seconde ligne (TSL) sont détaillés dans les tableaux 2 et 3 respectivement.

Des traitements plus récents ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SEP-RR. L'Ocrélizumab a aujourd'hui l'AMM dans les formes actives de SEP-RR en traitement de première ligne ou de deuxième ligne ainsi que dans les formes SP avec activité inflammatoire depuis mai 2018. Il réduit taux annuel de poussées (TAP) de 45% et la confirmation du handicap à 12 et à 24 semaines de 40% comparé à l'interféron  $\beta$ -1a administré en sous-cutanée (15). La Cladribine a eu l'AMM Européenne en Août 2017 dans les formes très actives de SEP-RR définie par des paramètres cliniques ou l'imagerie.

D'autres traitements immuno-suppresseurs (IMS) ont également été utilisés hors AMM comme traitement de fond de la SEP tel que l'Azathioprine, le Méthotrexate, le Mycophénolate Moéfétile, le Cyclophosphamide et le Rituximab.

| Médicaments                                            |                                                                                   | Interféron $\beta$ -1a             |                                                                           | Interféron $\beta$ -1b                         | Interféron $\beta$ -1a<br>pégylé                     |                                                                                      | Acétate de glatiramère | Teriflunomide | Diméthylfumarate |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|------------------|
| <b>Nom commercial</b>                                  | - Avonex®<br>- Rebif®                                                             | - Betaferon®<br>- Extavia®         | Plegridy®                                                                 | Copaxone®                                      | Aubagio®                                             | Tecfidera®                                                                           |                        |               |                  |
| <b>AMM</b>                                             | - Mars 1997<br>- Mai 1998                                                         | - Novembre 1995<br>- Mai 2008      | 2014                                                                      | Mars 2004                                      | Aout 2013                                            | Janvier 2014                                                                         |                        |               |                  |
| <b>Indication</b>                                      | SEP-RR<br>SCI                                                                     | SEP-RR<br>SCI                      | SEP-RR                                                                    | SEP-RR<br>SCI                                  | SEP-RR                                               | SEP-RR                                                                               |                        |               |                  |
| <b>Mécanisme d'action</b>                              | IMD<br>Protéine<br>recombinante                                                   | IMD<br>Protéine<br>recombinante    | IMD<br>IFN auquel on a<br>ajouté des chaînes<br>de polyéthylène<br>glycol | IMD<br>Mélange de polypeptides<br>synthétiques | IMS<br>Inhibiteur de la<br>synthèse de<br>pyrimidine | IMD<br>Agoniste NRF 2                                                                |                        |               |                  |
| <b>Posologie</b>                                       | - 30 $\mu$ g IM 1 fois par<br>semaine<br>- 22-44 $\mu$ g SC 3 fois<br>par semaine | 250 $\mu$ g SC tous les<br>2 jours | 120 $\mu$ g SC<br>Bi-mensuelle                                            | 20mg SC 1 fois par jour                        | 1 comprimé de<br>14mg par jour                       | Comprimé : 120mg 2<br>fois par jour pendant 7<br>jours puis 240mg 2<br>fois par jour |                        |               |                  |
| <b>Réduction du TAP</b>                                | 32%                                                                               | 34%                                | 36%                                                                       | 30-40% sur le TAP à 2 ans                      | 30-35%                                               | 53%                                                                                  |                        |               |                  |
| <b>Réduction de la<br/>progression du<br/>handicap</b> | 10-15%                                                                            | 10-15%                             | 38%                                                                       | Réduction très modeste                         | 30%                                                  | 38% sur 2 ans                                                                        |                        |               |                  |

Tableau 2 : Présentation des traitements de première ligne de la SEP-RR

AMM = autorisation de mise sur le marché / TAP = taux annuel de poussées / IM = intra-musculaire / SC = sous-cutanée

| Médicaments                                             |  | Mitoxantrone                                                         | Natalizumab                    | Fingolimod                      | Alentuzumab                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom commercial</b>                                   |  | Elssep®                                                              | Tysabri®                       | Gilenya®                        | Lemtrada®                                                                                         |
| <b>AMM</b>                                              |  | Octobre 2003                                                         | Juin 2006                      | Mars 2011                       | Septembre 2013                                                                                    |
| <b>Indication</b>                                       |  | SEP-RR agressive<br>SEP-SP agressive                                 | SEP-RR très active             | SEP-RR très active              | SEP-RR active                                                                                     |
| <b>Mécanisme d'action</b>                               |  | IMS et IMD<br>Anthacycline                                           | Ac monoclonal anti-VLA-4       | IMS<br>Inhibiteur S1P           | Ac monoclonal anti-CD52                                                                           |
| <b>Posologie</b>                                        |  | 12mg/m <sup>2</sup> en IV 1 fois par mois pendant 6mois              | 300mg IV toutes les 4 semaines | 1 comprimé PO de 0,5mg par jour | 1er cycle : 12mg/jr IV pendant 5jours<br>2ème cycle 1 an plus tard : 12mg/jour IV pendant 3 jours |
| <b>Réduction du TAP</b>                                 |  | 60%<br>(77% dans l'étude française réalisée par Edan et al. en 1997) | 69%                            | 54%                             | 55% par rapport à l'INFβ-1a                                                                       |
| <b>Réduction de la progression du handicap à 3 mois</b> |  | Diminution de > 1pt EDSS : entre 64 et 83%                           | 40%                            | 30%                             | 40%<br>68% (Fogarty et al. 2016)                                                                  |

**Tableau 3 : Présentation des principaux traitements de seconde ligne de la SEP-RR**

AMM = autorisation de mise sur le marché / TAP = taux annuel de poussées / IV = intra-veineux / PO = per-os / Ac = anticorps



## 1.6. SEP secondairement progressive (SEP-SP)

### 1.6.1. Définition

Les formes SP surviennent à la suite d'une forme RR. Plus de 80% des formes récurrentes rémittentes de SEP évolueront vers une forme SP au cours de leurs vies. Le taux annuel de conversion est estimé à 2-3% par an suivant une courbe linéaire (16,17). L'âge moyen de conversion est estimé à 45 +/- 10 ans (7).

Le temps moyen de passage des SEP-RR en SEP-SP est variable, estimé en moyenne à 15-20 ans (18–20) même si parfois un temps moyen plus court (<10 ans) a été retrouvé (3).

Sa physiopathologie demeure inconnue mais mettrait en jeu plusieurs mécanismes : poursuite d'une inflammation associée à une dysfonction mitochondriale et une neuro-dégénération (21).

Il n'y a pas de consensus concernant la définition exacte de la forme secondairement progressive. C'est un diagnostic rétrospectif clinique.

Selon la classification internationale, la SEP-SP est caractérisée par l'apparition d'une phase de progression du handicap, après une phase initiale de SEP-RR (définie par la présence de poussées avec une rémission complète ou partielle) et l'absence de progression du handicap entre deux poussées selon la classification internationale, indépendamment des poussées cliniques, celles-ci pouvant être occasionnellement surajoutées (12). En d'autres termes, elle correspond à une accumulation du handicap neurologique indépendamment de toute poussée confirmée à au moins 6 mois (21,22).

Afin d'essayer d'unifier et de réduire la période de flou diagnostique entre la SEP- RR et la SEP-SP, une caractérisation de la progression du handicap a été proposée par Lorscheider et al. (23) : augmentation d'1 point d'EDSS si  $EDSS \leq 5,5$  et de 0,5 point d'EDSS si  $EDSS \geq 6$ , avec un EDSS minimum à 4 et une FS pyramidale à  $\geq 2$  confirmée à 3 mois.

### 1.6.2. Facteurs prédictifs de la forme secondairement progressive

Chez les patients atteints de SEP-RR, plusieurs variables quantitatives et qualitatives ont été retrouvées comme facteurs prédictifs de passage en forme secondairement progressive à la fois en termes de taux et de délai.

#### 1.6.2.1. Facteurs démographiques : Age et Sexe

**Un âge élevé au début de la maladie** a été rapporté comme facteur prédictif du passage en forme SP. Un âge de début jeune (<30 ans) serait corrélé à un délai de passage plus long (3,24–27), mais, ces patients passeraient en forme SP plus jeunes que les autres. Scalfari et al. en 2011, dans une étude canadienne regroupant 1023 patients ayant une durée moyenne de suivi de 24,2 ans a montré que le fait d'entrer dans la maladie à un âge élevé augmentait le risque de passage en forme SP de façon proportionnelle (Odd Ratio (OR)=1,04 ;  $p<0,001$ ). Il rapportait également que développer une SEP-RR à l'âge de 40 ans (OR=4,22) ou à l'âge de 50 ans (OR=6,04) doublait ou triplait respectivement les risques de passage en forme SP, par rapport à un âge de début à 20 ans (OR=2,05) (27). Coret et al. en 2018 a montré, dans une étude multicentrique de 204 patients SEP-RR ayant un traitement de fond, que les patients débutant la maladie après l'âge de 34 ans avaient un risque multiplié par quatre de passer en forme SP, avec un temps moyen de 12,5 ans, que ceux de moins de 34 ans ( $p<0,0001$ ) (25). Ceci pourrait s'expliquer en partie du fait que la remyélinisation du SNC diminue avec l'âge (3).

**Le sexe** est un facteur plus controversé, notamment pour le sexe masculin. Certaines études ont montré qu'être de sexe masculin était corrélé à un temps plus court de passage en forme SP (7,24,28), alors que d'autres études n'ont trouvé aucune association (3,19,26). Dans une étude multicentrique suédoise récente menée par l'équipe de Manouchehrinia et al. en 2017, comprenant 8526 patients SEP-RR et 2732 patients (soit 32%) SEP-SP, il a été démontré que dès le début de la maladie, les hommes avaient un risque de passage en forme SP 30% plus élevé que les femmes (intervalle de confiance à 95%(IC 95%) [20-41]) (29). Tremlett et al., en 2008, a montré que les hommes passaient en forme SP 3 à 5 ans plus tôt que les femmes (délai

moyen chez les hommes de 15,6 ans versus 20 ans chez les femmes ;  $p < 0,0005$ ) et à un âge plus jeune ( $p < 0,0005$ ). Le temps moyen de passage en forme SP était trois fois plus long chez les patients de moins de 30 ans versus ceux de plus de 50 ans (30). Dans une étude multinationale réalisée en 2015, Ribbons et al. a montré que les femmes présentaient un risque de passage en forme SP réduit par rapport aux hommes (Hazard Ratio (HR)=0,77 ; IC 95% [0,67-0,90] ;  $p = 0,001$ ) et que les hommes avaient atteint la phase progressive plus tôt que les femmes (31). A contrario, l'étude réalisée en 2008 aux Pays-Bas par l'équipe de Koch, n'avait pas mis en évidence de différence significative de passage en forme SP entre les hommes et les femmes (19).

#### *1.6.2.2. Les poussées*

**La localisation de la poussée initiale** peut entraîner un effet modéré sur le temps de passage en forme SP. Les névrites optiques et les troubles sensitifs ont été rapportés comme facteur allongeant le délai (30) tandis qu'une atteinte multifocale ou de la moelle épinière étaient plutôt des facteurs de risque de passage rapide en forme SP (7,25).

**Le nombre de poussées cliniques au cours des 2 premières années après le début de la maladie** semble également influencer le passage de la forme RR vers la forme SP. Dans une étude récente, Scalfari et al. a montré dans une cohorte de 219 patients SEP-RR que le fait de présenter au moins deux poussées dans les deux premières années suivant le premier événement clinique démyélinisant était un facteur de risque de passage en forme SP : sur les 59 patients ayant converti, 27.1 % avaient présenté 2 poussées alors que cela ne concernait que 23.2% des 160 patients restés en forme RR ( $p < 0.001$ ). Les résultats allaient dans le même sens lorsque les auteurs s'étaient intéressés à au moins 3 poussées : 23/160 SEP-RR (14,4%) vs 27/59 SEP-SP (45,8%,  $p < 0,001$ ) (32). Cela vient renforcer les résultats déjà rendus en 2010 par Scalfari et al. dans une étude canadienne de 806 patients SEP-RR, où ils avaient démontré que le fait de présenter au moins trois poussées versus une poussée dans les deux premières années suivant le premier événement démyélinisant augmentait le risque de passage en forme SP (HR=1,1 ;  $p < 0,003$ ) et était prédicteur d'un délai plus court de conversion en forme SP ( $p < 0,014$ ). Cinq poussées dans les deux premières

années de la maladie versus zéro poussée triplient le risque de passage en forme SP (HR=3,02,  $p<0,001$ ). Le TAP était estimé environ à 0,93/an les deux premières années puis diminuait avec l'évolution de la maladie. En revanche, le nombre total de poussées durant toute la durée de la phase RR n'avait pas d'influence sur le risque de passer en forme SP ni sur le délai de conversion (18).

**Le délai entre la première poussée clinique (P1) et la seconde (P2)** paraît également être intéressant. Un délai court entre P1 et P2 serait associé à un risque de passage en forme SP plus élevé et plus rapide (33). Amato et al., en 2000 a montré dans une étude italienne que plus le délai entre la première et la deuxième poussée était court, plus le risque de passage en forme SP était important (HR=0,53 ; IC 95% [0,35-0,80] ;  $p=0,003$ ) (34). D'après la cohorte Lyonnaise de 1562 patients SEP-RR, Vukusic et al. en 2003 a démontré qu'un délai long entre la première et la deuxième poussée était associée à un délai long de passage en forme SP (HR<1 ;  $p<0,0001$ ) (35).

Enfin, **la récupération** limitée de la ou des premières poussées cliniques dans les 5 premières années semblait accélérer l'évolution progressive de la SEP (7).

#### 1.6.2.3. L'EDSS

L'Expanded Disability Status Scale (EDSS) est une échelle évaluant la progression du handicap dans la SEP détaillée en Annexe 1 (36).

L'EDSS est souvent utilisé comme critère de jugement principal dans les études évaluant le handicap dans la SEP. Il est parfois utilisé comme variable lorsqu'il s'agit d'évaluer le passage des SEP-RR en forme SP.

Il a été rapporté que l'EDSS 4 était souvent atteint au même moment que le passage des SEP-RR en forme SP (37).

Dans une ancienne cohorte de 224 patients, Amato et al. a montré que l'EDSS résiduel au début de la maladie était le meilleur facteur prédictif d'un passage en forme SP (HR=3,34 ; IC 95% [2,41–4,62] ;  $p<0,0001$ ) (34).

#### 1.6.2.4. *Facteurs environnementaux*

Les facteurs environnementaux tels que le tabac, un faible taux de vitamine D et une infection à l'EBV sont surtout décrits comme facteurs prédictifs de développer la SEP (38–41). Cependant, le tabac pourrait également être un facteur prédictif de passage en forme SP.

Dans une méta-analyse récente de 2017, 14 études ont montré que le tabac était un facteur prédictif de passage en forme SP avec un risque de progression plus rapide chez les fumeurs que les non-fumeurs (HR=1,55 ; IC 95% [1,10-2,19] ;  $I^2 = 72\%$  ; 7 études et 8 bases de données) (40). Dans l'étude britannique menée par Hernán et al. en 2005, 179 patients avaient débuté leur maladie par une SEP-RR dont 81 patients fumeurs et 98 patients non-fumeurs. Parmi ceux-ci, 20 patients (11%), dont 15 fumeurs et 5 non-fumeurs étaient passés en forme SP. Le risque de passage en forme SP chez les fumeurs était de 3,6 (IC 95% [1,3-9,9]) par rapport aux non-fumeurs (42).

#### 1.6.2.5. *Facteurs biologiques*

À ce jour il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques du passage en forme SP chez les patients atteints de SEP-RR.

Il a été rapporté qu'une forte concentration de neurofilaments à chaînes légères mesurée dans le sérum ou le LCR au début de la maladie est associée à une aggravation progressive du handicap et est prédictif d'une atrophie cérébrale et de la moelle épinière (43). Cette forte concentration pourrait être un facteur de risque de passage en forme SP.

#### 1.6.2.6. *Facteurs radiologiques*

Certains marqueurs radiologiques, comme le nombre de lésions corticales ou l'atrophie cérébrale, pourraient avoir une influence sur le risque de passage en forme SP.

En effet, Scalfari et al., dans son étude italienne incluant 219 patients, a également montré qu'un nombre de lésions corticales élevé au début de la maladie était corrélé à un haut risque de passage en forme SP (HR=2,16, 4,79 et 12,3 pour 2, 5 et 7 lésions corticales, respectivement ;  $p<0,001$ ) ainsi qu'à un délai plus court. La probabilité de conversion augmenterait proportionnellement par rapport au nombre de lésions corticales au début de la maladie. De même, un volume important de lésions corticales (HR=1,87 ; IC 95% [1,15-3,04] ;  $p=0,01$ ) et de lésions de la substance blanche (HR=1,32 ; IC 95% [1,06-1,71] ;  $p=0,03$ ) sur l'IRM de baseline et une modification de l'épaisseur corticale globale confirmée (HR=1,36 ; IC 95% [1,02-1,82] ;  $p=0,0036$ ) par les IRM cérébrales de suivi dans les 2 premières années de la maladie affectait de manière significative la probabilité de passage en forme SP (32).

#### *1.6.2.7. Facteur thérapeutique*

Il existe peu de données sur le passage en forme SP chez les patients traités. Les études comparent le plus souvent l'efficacité sur la réduction du taux annuel de poussée, l'absence de progression du handicap via le score EDSS ou l'absence de progression de l'activité IRM (44–47). Quelques études ont montré une diminution du risque de passage en forme SP chez les patients traités (48–50), d'autres n'ont pas retrouvé d'association, notamment l'équipe de Zhang en 2015 comparant des patients traités par Interféron (INF) versus des patients non traités, à deux époques différentes (avant et après 1995), dans une cohorte canadienne incluant 2567 patients (51,52).

Une étude multicentrique internationale récente menée par Brown et al. en 2019, incluant 1555 patients SEP-RR, s'est intéressée spécifiquement au passage en forme SP chez des patients traités par immuno-modulateurs (IMD : INF ou Acétate de glatiramère (AG)) ou par immuno-suppresseurs (IMS : Natalizumab, Fingolimod ou Alemtuzumab) versus des patients non traités. Il a été montré qu'être traité par IMD en première intention versus l'absence de traitement présentait une diminution du risque de passer en forme SP (HR=0,71 ; IC 95% [0,61-0,81] ;  $p<0,001$ ), de même qu'avec les IMS. De plus, être traité par un IMS initialement plutôt que par un IMD diminuerait également le risque de passer en forme SP (HR=0,66 ; IC 95%

[0,44-0,99] ;  $p=0,046$ ). Tous ces résultats étaient d'autant plus vrais si l'instauration des traitements, IMD et/ou IMS se faisait dans les cinq premières années après le début de la maladie (Pour les IMD :  $HR=0,77$  ; IC 95% [0,6-0,98] ;  $p=0,03$  et en cas de relais IMD par IMS dans les cinq premières années :  $HR=0,76$  ; IC 95% [0,66-0,88] ;  $p<0,001$ ) (49).

Tedeholm et al. en 2013 a montré qu'il existait un « effet de période » convaincant sur le délai de passage en forme SP, celui-ci étant plus long chez les patients traités par IMD versus celui de la cohorte historique comprenant uniquement des patients non traités ( $HR=0,32$  avec  $p=0,02$  pour les hommes et  $HR=0,53$  avec  $p=0,020$  pour les femmes) (37).

*Identifier et savoir traiter correctement les patients présentant un risque accru d'aggravation du handicap et d'un passage en forme SP est aujourd'hui primordial mais peu satisfaisant (16).*

*La mise en évidence de facteurs prédictifs de passage en forme SP pourrait être une aide dans la décision thérapeutique pour le neurologue et pourrait avoir un rôle sur le pronostic.*

## 1.7. Objectifs de l'étude et critères de jugement

### 1.7.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs cliniques de passage des SEP récurrente-rémittentes en forme secondairement progressive.

L'influence de ces facteurs sur le délai de passage en forme secondairement progressive sera étudiée en tant qu'objectif secondaire.

### 1.7.2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le passage des SEP-RR en forme SP à 11 ans.

Le critère de jugement secondaire était l'évaluation de ces facteurs prédictifs sur le délai de conversion chez les patients présentant une forme SP. Pouvons-nous identifier des facteurs cliniques et démographiques prédictifs d'une conversion précoce ?



## 2. Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective bi-centrique réalisée au sein de la région Normande.

Les patients participants à l'étude sont issus de l'Observatoire français de la SEP (OFSEP) inclus dans la base européenne de données EDMUS.

### 2.1. Population étudiée

#### 2.1.1. Base de données européenne pour la sclérose en plaques (OFSEP)

La base de données EDMUS a été créée à Lyon initialement en 1976 et a pris une dimension européenne en 1990 (53). Cette base de données a permis de constituer un registre national appelé Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP). Actuellement en France, 67 centres sont équipés de cette base de données. Le but de cette base de données est d'unifier le langage utilisé pour décrire la SEP et ses maladies apparentées. En juin 2018, il y avait 68097 dossiers inclus, dont 71,1% de femmes, représentant 761185 années-personnes. Les patients inclus dans cette base ont tous reçu un diagnostic de SEP selon les derniers critères, ou présentent un CIS ou un RIS, ou présentent une affection associée à la SEP comme les maladies du spectre de la NMO et la maladie anti-MOG. Les données peuvent être rentrées au cours des consultations de suivi et également de façon rétrospective par les neurologues (54).

#### 2.1.2. Patients de l'étude

L'ensemble des données recueillies pour notre étude ont été extraites de la base de données EDMUS des CHU de Caen et Rouen. Elles ont été recueillies de façon rétrospective et prospective. L'ensemble des patients ont signé le consentement libre et éclairé pour l'importation de leurs données dans l'OFSEP.

Nous avons inclus tous les patients présentant une SEP-SP et tous les patients présentant une SEP-RR ayant une durée de maladie d'au moins 11 ans (médiane de passage en forme SP dans notre population), défini selon la classification de Lublin et al. de 1996. Les patients exclus sont ceux présentant une SEP-RR ayant une durée de maladie inférieure à 11 ans, ceux ayant un diagnostic de SEP-PP, de CIS, de RIS ou d'autres maladies inflammatoires (NMO, myélite transverse, ADEM).

## 2.2. Facteurs prédictifs étudiés

Les facteurs prédictifs analysés pour chaque patient sont tous directement extraits de la base OFSEP :

- L'âge au début de la maladie : correspondant au premier évènement démyélinisant
- Le sexe
- L'âge au moment du passage en forme secondairement progressif
- Le nombre de poussées dans les deux premières années
- Le délai entre la première et la deuxième poussée
- Le score EDSS à 5 ans
- Le score EDSS à 11 ans
- Le score EDSS au moment du passage en forme SP
- Les traitements regroupés en deux catégories : traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et traitement de 2<sup>nd</sup> ligne
- Le délai entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement

## 2.3. Analyse statistique

L'ensemble des tests statistiques ont été réalisés par un statisticien à l'aide du logiciel IBM-SPSS version 22.0 Chicago Illinois USA.

Nous avons initialement réalisé des analyses descriptives afin de calculer les pourcentages, les moyennes et les écarts types des variables de la population étudiée.

Pour l'objectif principal, les patients de l'étude ont été répartis en deux groupes :

- (1) « groupe convertisseur » : passage en forme SP dans les 11<sup>ères</sup> années de maladie
- (2) « groupe non convertisseur » : pas de passage en forme SP dans les 11<sup>ères</sup> années de la maladie

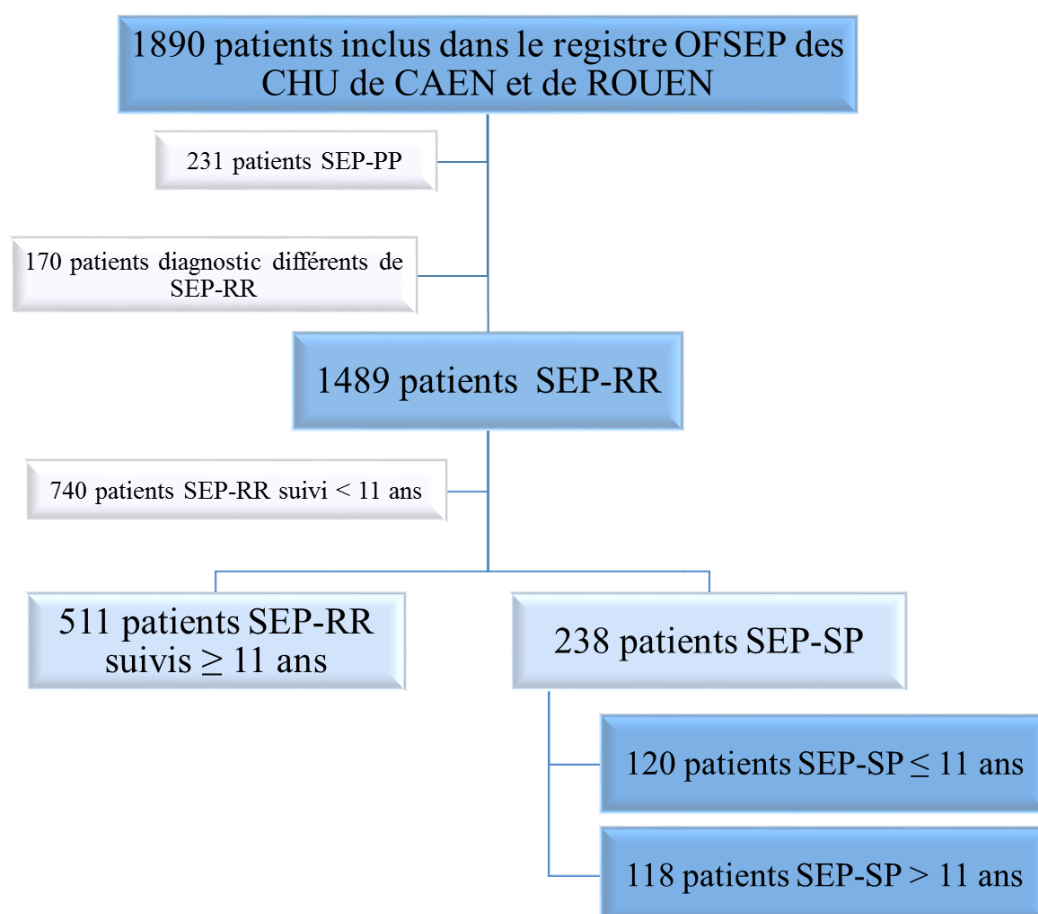
Nous avons réalisé une régression logistique univariée afin de calculer les odds ratio et les intervalles de confiance à 95% des variables et inclus les variables statistiquement significatives avec un seuil de significativité fixé à  $p < 0,15$ , dans un modèle de régression logistique multivarié selon une procédure pas à pas descendante afin de rechercher les facteurs prédictifs d'un passage en forme SP à 11 ans sur l'ensemble de la population étudiée.

Pour notre objectif secondaire, nous nous sommes intéressés à l'ensemble des patients ayant converti quel que soit le délai de suivi. Nous avons réalisé pour les variables indépendantes qualitatives (sexe, traitement) une analyse de variance avec le test post hoc de Bonferroni lorsque la variable contenait plus de 2 groupes. Pour les variables indépendantes quantitatives (délai, âge) nous avons calculé un coefficient de corrélation de Pearson. Enfin nous avons réalisé une régression linéaire multivariée selon une procédure pas à pas descendante afin de rechercher des facteurs prédictifs d'un passage précoce en forme SP.

Le seuil de significativité lors des analyses multivariées a été fixé à  $p < 0,05$ , soit un risque alpha de première espèce de 5%. Toutes les analyses ont été réalisées de façon bilatérale.

### 3. Résultats

#### 3.1. Diagramme de flux de la population



**Graphique 1 : Diagramme de flux de la population**

1890 patients sont enregistrés dans la base de données OFSEP de Caen et Rouen.  
Nous avons exclu :

- 231 patients qui présentaient une SEP-PP
- 170 patients ayant un diagnostic autre que celui d'une SEP-RR
- 740 patients SEP-RR avec une durée de suivi < 11 ans

## 3.2. Facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans

### 3.2.1. Analyse descriptive

#### 3.2.1.1. *Ensemble de la cohorte de l'étude*

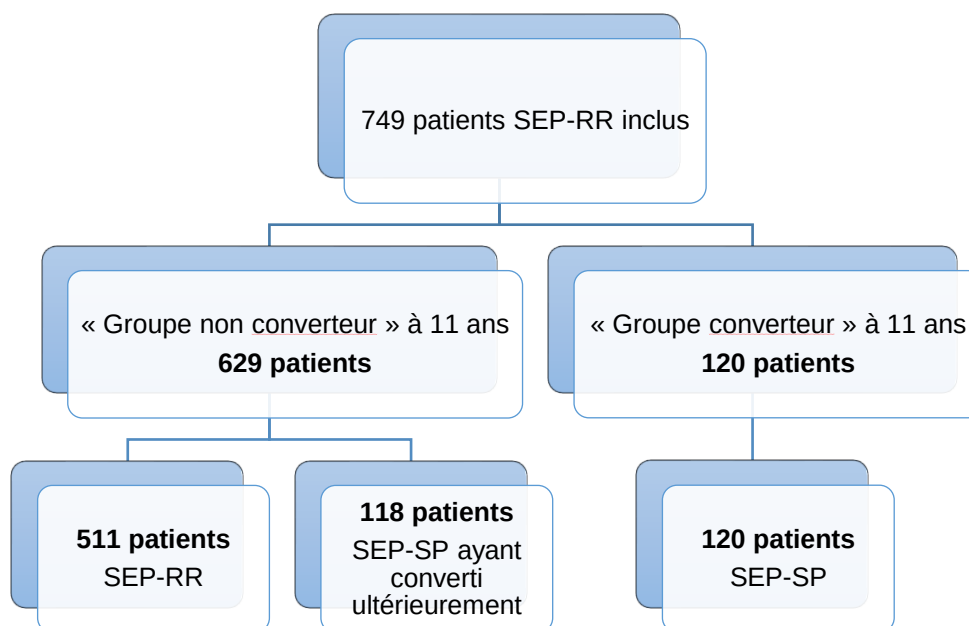
Dans le cadre de notre analyse principale, 749 patients, dont 546 femmes (72,88%), ont été inclus. La moyenne d'âge de la population incluse était de 29,75 +/- 9,49 ans (écart type). L'âge moyen à la conversion était de 45,44 +/- 9,88 ans. 91 patients (12,15%) avaient présenté au moins trois poussées dans les 2 premières années de la maladie et 165 patients (21,50%) avaient présenté deux poussées. 331 patients (44,19%) n'ont jamais bénéficié de traitement de fond de la SEP, 246 patients (32,84%) avaient reçu uniquement un traitement de première ligne (TPL) seul. Le délai moyen entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement était de 47,01 +/- 39,33 mois.

Les caractéristiques de la population incluse sont détaillées dans le tableau 4.

#### 3.2.1.2. « Groupe convertteur » et « groupe non convertteur »

Les 749 patients inclus ont été répartis en deux groupes :

- Les patients « non convertteurs »
- Les patients « convertteurs »



**Graphique 2 : Répartition des groupes pour l'analyse principale**

511/749 patients présentant une SEP-RR ont été suivis au moins 11 ans et ne sont pas passés en forme SP jusqu'en décembre 2018.

238/749 patients étaient passés en forme SP mais seuls 120 patients avaient converti dans les onze premières années de la maladie, soit 118/238 patients étaient passés en forme SP après 11 ans de suivi.

Au final, 629/749 patients ont été inclus dans le « groupe non convertisseur » à 11 ans et 120/749 patients ont été inclus dans le « groupe convertisseur » à 11 ans.

Les caractéristiques des deux groupes sont détaillées dans le tableau 4.

| Facteur                                                      | Total<br>749 patients     | « Groupe<br>non converteur »<br>629 patients | « Groupe<br>convertisseur »<br>120 patients |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Age au début de la maladie, année (m ± σ)                    | 29,75 ± 9,49              | 28,66 ± 8,83                                 | 35,45 ± 10,27                               |
| Femme (nb, %)                                                | 546 (72,88%)              | 468 (74,4%)                                  | 78 (65%)                                    |
| Age moyen à la conversion, année (m ± σ)                     | 45,44 ± 9,88              | /                                            | 42 ± 9,73                                   |
| Délai P1-P2, mois (m ± σ)                                    | 41,67 ± 37,68             | 41,41 ± 37,18                                | 42,73 ± 39,81                               |
| Nombres de poussées dans les 2 premières années (m ± σ)      | 1,60 ± 0,93               | 1,50 ± 0,87                                  | 1,77 ± 1,34                                 |
| 1 poussée dans les 2 premières années (nb, %)                | 491 (65,55%)              | 424 (67,40%)                                 | 67 (55,83%)                                 |
| 2 poussées dans les 2 premières années (nb, %)               | 165 (21,50%)              | 134 (21,30%)                                 | 31 (25,83%)                                 |
| ≥ 3 poussées dans les 2 premières années (nb, %)             | 91 (12,15%)               | 70 (11,13%)                                  | 21 (17,5%)                                  |
| EDSS au début de la maladie (m ± σ)                          | 1,967 ± 1,43<br>*Nb = 130 | 1,750 ± 1,21<br>*Nb = 26                     | 3,375 ± 2,14<br>*Nb = 4                     |
| EDSS à 5 ans (m ± σ)                                         | 2,31 ± 1,84<br>*Nb = 129  | 1,859 ± 1,51<br>*Nb = 101                    | 5,080 ± 1,56<br>*Nb = 28                    |
| EDSS à 11 ans (m ± σ)                                        | 3,15 ± 2,24<br>*Nb = 285  | 2,5 ± 1,87<br>*Nb = 243                      | 5,85 ± 1,44<br>*Nb = 42                     |
| EDSS au passage en forme SP (m ± σ)                          | 4,94 ± 1,40<br>*Nb = 58   | /                                            | 4,83 ± 1,45<br>*Nb = 25                     |
| Délai début maladie et instauration traitement, mois (m ± σ) | 47,01 ± 39,33             | 46,85 ± 39,53                                | 47,63 ± 38,78                               |
| Patients jamais traité (nb, %)                               | 331 (44,19%)              | 271 (43,08%)                                 | 60 (50%)                                    |
| Patients traités par TPL seul (nb, %)                        | 246 (32,84%)              | 217 (34,5%)                                  | 29 (24,17%)                                 |
| Patients traité par TSL seul (nb, %)                         | 51 (6,80%)                | 35 (5,56%)                                   | 16 (13,33%)                                 |
| Patients traité par TPL et TSL (nb, %)                       | 111 (14,82%)              | 97 (15,42%)                                  | 14 (11,66%)                                 |

**Tableau 4 : Caractéristiques de la population globale incluse et des deux groupes**

m = moyenne / σ = écart-type / nb = nombre de patients / TPL = traitements de 1<sup>ère</sup> ligne /  
TSL = traitements de 2<sup>nd</sup> ligne / Délai P1-P2 = délai entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> poussée

\*Nb = nombre de patients pour lesquels l'EDSS était renseigné

#### 3.2.1.2.1. « Groupe non convertteur » :

629/740 patients étaient inclus dans le « groupe non convertteur » dont 468 femmes (74,4%). La moyenne d'âge au début de la maladie était de 28,66 +/- 8,83 ans. Le délai moyen entre les deux premières poussées était de 41,41 +/- 37,18 mois. 70 patients (11,13%) avaient présenté au moins trois poussées dans les deux premières années de la maladie et 134 patients (21,30%) en avait présenté deux. 271 patients (43,08%) n'ont bénéficié d'aucun traitement de fond, 217 patients (34,5%) n'ont eu que des TPL, 35 patients (5,56%) n'ont eu que des TSL et 97 patients (15,42%) ont bénéficié des deux groupes de traitement (TPL puis TSL). L'EDSS moyen à 5 ans était renseigné pour 101/629 patients et était de 1,86 +/- 1,51.

#### 3.2.1.2.2. « Groupe convertteur »

120/740 patients étaient inclus dans le « groupe convertteur » dont 78 femmes (65%). La moyenne d'âge au début de la maladie était de 35,45 +/- 10,27 ans. L'âge moyen au moment du passage en forme SP était de 42 ans +/- 9,73 ans. Le délai moyen entre les deux premières poussées était de 42,73 +/- 39,81 mois. 21 patients (17,5%) avaient présenté au moins trois poussées dans les deux premières années de la maladie et 31 patients (25,83%) en avait présenté deux. 60 patients (50%) n'ont bénéficié d'aucun traitement de fond, 29 patients (24,17%) n'ont eu que des TPL, 16 patients (13,33%) n'ont eu que des TSL et 14 patients (11,66%) ont bénéficié des deux groupes de traitement (TPL puis TLS). L'EDSS moyen à 5 ans était renseigné pour 28/120 patients et était de 5,08 +/- 1,56. L'EDSS moyen à la conversion était renseigné pour 25/120 patients et était de 4,83 +/- 1,45.

### 3.2.2. Comparaison des deux groupes

Les résultats de l'analyse univariée sont détaillés en Annexe 2.

Il n'a pas été trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le délai entre la première et la deuxième poussée et le délai entre



le début de la maladie et l'instauration d'un traitement de fond quel qu'il soit ( $p=0,732$  et  $p=0,964$  respectivement) dans l'analyse univariée.

Pour notre analyse multivariée (détaillée dans le tableau 5), nous avons retenu les variables ayant un  $p < 0,15$  dans notre analyse univariée. Seul l'EDSS, compte tenu d'un grand nombre de données manquantes, n'a pas été inclus dans le modèle multivarié.

| Facteur                                               | Total<br>749 patients | « Groupe<br>non converteur »<br>629 patients | « Groupe<br>convertisseur »<br>120 patients | OR    | IC 95%      | P      |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|-------------|--------|
| Age au début de la maladie, année ( $m \pm \sigma$ )  | 29,75 $\pm$ 9,49      | 28,66 $\pm$ 8,83                             | 35,45 $\pm$ 10,27                           | 1,083 | 1,060-1,108 | <0,001 |
| Femme (nb, %)                                         | 546 (72,88%)          | 468 (74,4%)                                  | 78 (65%)                                    | 0,541 | 0,344-0,852 | 0,008  |
| 1 poussée dans les 2 premières années (nb, %)         | 491 (65,55%)          | 424 (67,40%)                                 | 67 (55,83%)                                 | /     | /           | /      |
| 2 poussées dans les 2 premières années (nb, %)        | 165 (21,5%)           | 134 (21,30%)                                 | 31 (25,83%)                                 | 1,739 | 1,029-2,939 | 0,039  |
| $\geq 3$ poussées dans les 2 premières années (nb, %) | 91 (12,15%)           | 70 (11,13%)                                  | 21 (17,5%)                                  | 2,340 | 1,231-4,446 | 0,009  |
| Patients jamais traité (nb, %)                        | 331 (44,19%)          | 271 (43,08%)                                 | 60 (50%)                                    | /     | /           | /      |
| Patients traités par TPL seul (nb, %)                 | 246 (32,84%)          | 217 (34,5%)                                  | 29 (24,17%)                                 | 0,357 | 0,207-0,616 | <0,001 |
| Patients traité par TSL seul (nb, %)                  | 51 (6,80%)            | 35 (5,56%)                                   | 16 (13,33%)                                 | 1,808 | 0,886-3,689 | 1,104  |
| Patients traités par TPL et TSL (nb, %)               | 111 (14,82%)          | 97 (15,42%)                                  | 14 (11,66%)                                 | 0,462 | 0,231-0,926 | 0,029  |

**Tableau 5 : Analyse comparative : régression logistique multivariée des facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans**

$m$  = moyenne /  $\sigma$  = écart-type / nb = nombre de patients / OR = odd ratio / IC 95% = intervalle de confiance à 95% / TPL = traitements de 1<sup>ère</sup> ligne / TSL = traitements de 2<sup>nd</sup> ligne / p significatif si  $< 0,05$

L'âge au début de la maladie était statistiquement plus élevé dans le « groupe convertisseur » (35,45  $\pm$  8,83 ans versus 28,66  $\pm$  9,49 ans ; OR=1,083 ; IC 95% [1,060-1,108 ;  $p < 0,001$ ]). Être un homme augmentait statistiquement le risque de passage en forme SP à 11 ans de 46% (pour les femmes : OR=0,541 ; IC 95% [0,344-0,852 ;  $p=0,008$ ]). Les patients ayant fait deux poussées ou au moins trois étaient statistiquement plus nombreux dans le « groupe convertisseur » (OR=1,739 ; IC 95% [1,029-2,939] ;  $p=0,039$  et OR=2,340 ; IC 95% [1,231-4,446] ;  $p=0,009$

respectivement). Les patients ayant été *traités par TPL seul ou par TPL puis TSL* étaient statistiquement plus nombreux dans le « groupe non converteur » (OR=0,357 ; IC 95% [0,207-0,616] ;  $p<0,001$  et OR=0,46 ; IC 95% [0,231-0,926] ;  $p=0,029$ ). En revanche, il n'a pas été montré de différence statistique entre les deux groupes concernant les patients ayant bénéficié d'un traitement par TSL seul ( $p=1,104$ ).

### 3.3. Facteurs prédictifs d'un délai court de passage en forme SP

Pour notre objectif secondaire, nous nous sommes intéressés au délai de conversion chez tous les patients présentant une forme SP de SEP dans notre cohorte.

#### 3.3.1. Description de la population des SEP-SP

Au total, 238 patients (12,59%) avaient une forme SP avec un âge moyen au début de la maladie de 31,89 +/- 9,94 ans et un âge moyen au moment du passage en forme SP de 45,44 +/- 9,88 ans. Le délai moyen entre la première poussée et la deuxième poussée était de 80,6 +/- 91,66 mois. Le nombre moyen de poussées dans les deux premières années était de 1,54 +/- 1,097, soit un TAP de 0,77/an. 51 patients (21,43%) avaient eu deux poussées dans les deux premières années de la maladie, et 27 patients (11,37%) en avaient eu au moins trois. L'EDSS moyen au début de la maladie a été renseigné pour 4 patients et était de 3,375 +/- 2,14. L'EDSS moyen à 5 ans a été renseigné pour 34 patients et était de 4,7 +/- 1,69. L'EDSS moyen à 11 ans été renseigné pour 56 patients et était de 5,42 +/- 1,66. L'EDSS à la conversion été renseigné pour 58 patients et était de 4,94 +/- 1,4. Le délai moyen entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement de fond était de 61,75 +/- 77,89 mois. 62 patients (26%) n'avaient bénéficié d'aucun traitement de fond, 63 patients (26,47%) avaient reçu que des TPL, 32 patients (13,45%) avaient reçu que des TSL et 26 patients (10,92%) avaient reçu les deux types de traitement de fond.

Les caractéristiques de la population des SEP-SP sont résumées dans le Tableau 6.

| Facteur                                                            | SEP-SP<br>238 patients   | Durée moyenne<br>de la phase RR * | R <sup>2</sup> | β      | P                   |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------|--------|---------------------|
| Age au début de la maladie,<br>année (m ± σ)                       | 31,89 ± 9,94             | /                                 | 0,198          | -0,445 | <0,001              |
| Femme (nb, %)                                                      | 160 (67,23%)             | 163,9 (103,9)                     | /              | /      | 0,808               |
| Homme (nb, %)                                                      | 78 (32,77%)              | 160,3 (107,5)                     | /              | /      | /                   |
| Age moyen à la conversion,<br>année (m ± σ)                        | 45,44 ± 9,88             | /                                 | /              | /      | /                   |
| Délai P1-P2, mois (m+/-σ)                                          | 80,6 ± 91,66             | /                                 | 0,384          | 0,620  | <0,001              |
| Nombres de poussées dans les<br>2 premières années (m ± σ)         | 1,54 ± 1,097             | /                                 | 0,074          | -0,272 | <0,001              |
| 1 poussée dans les 2 premières<br>années (nb, %)                   | 158 (66,4%)              | 184,8 (105,5)                     | /              | /      | <0,001 <sup>+</sup> |
| 2 poussées dans les 2<br>premières années (nb, %)                  | 51 (21,43%)              | 124,6 (87,8)                      | /              | /      | 0,001               |
| ≥ 3 poussées dans les<br>2 premières années (nb, %)                | 27 (11,37%)              | 103,6 (82,9)                      | /              | /      | <0,001              |
| EDSS au début de la maladie<br>(m ± σ)                             | 3,375 ± 2,14<br>*Nb = 4  | /                                 | /              | /      | /                   |
| EDSS à 5ans (m ± σ)                                                | 4,706 ± 1,69<br>*Nb = 34 | /                                 | 0,334          | -0,578 | <0,001              |
| EDSS à 11 ans (m ± σ)                                              | 5,42 ± 1,66<br>*Nb = 56  | /                                 | 0,327          | -0,572 | <0,001              |
| EDSS à la conversion (m ± σ)                                       | 4,94 ± 1,4<br>*Nb = 58   | /                                 | /              | /      | /                   |
| Délai début maladie et<br>instauration traitement, mois<br>(m ± σ) | 61,75 ± 77,89            | /                                 | 0,233          | 0,483  | <0,001              |
| Patients jamais traité (nb, %)                                     | 114 (47,9%)              | 171 (116,7)                       | /              | /      | 0,663 <sup>†</sup>  |
| Patients traités par TPL seul<br>(nb, %)                           | 63 (26,47%)              | 156,4 (96,4)                      | /              | /      |                     |
| Patients traités par TSL seul<br>(nb, %)                           | 32 (13,45%)              | 149,8 (96,6)                      | /              | /      |                     |
| Patients traités par TPL et TSL<br>(nb, %)                         | 26 (10,92%)              | 153,9 (83,4)                      | /              | /      |                     |

**Tableau 6 : Caractéristiques de la population des SEP-SP**

**Facteurs prédictifs d'un passage précoce en forme SP : analyse de régression linéaire univariée**

\* = en mois

<sup>+</sup> Xi2 global : p<0,001 - <sup>†</sup> Xi2 global : p=0,663

m = moyenne / σ = écart-type / nb = nombre de patients / R<sup>2</sup> = coefficient de corrélation de Pearson / β = pente de l'analyse de Pearson / Délai P1-P2 = délai entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> poussée / TPL = traitements de 1<sup>ère</sup> ligne / TSL = traitements de 2<sup>nd</sup> ligne / p significatif si <0,05

\*Nb = nombre de patients pour lesquels l'EDSS était renseigné

### 3.3.2. Facteurs prédictifs d'un passage précoce en forme SP

L'analyse univariée est détaillée dans le tableau 6.

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant les patients traités par un traitement de fond versus les patients non traités ( $p=0,663$ ) ni sur le fait qu'ils soient un homme ou une femme ( $p=0,808$ ).

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 7.

| Facteur                                                                 | SEP-SP<br>238 patients | Durée moyenne<br>de la phase RR * | $\beta$ | P       |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------|---------|
| Age au début de la maladie ( $m \pm \sigma$ )                           | 31,89 $\pm$ 9,94       | /                                 | -2,443  | <0,001  |
| Délai P1-P2, mois ( $m \pm \sigma$ )                                    | 80,6 $\pm$ 91,66       | /                                 | 0,518   | <0,001  |
| Nombre de poussées dans les 2 premières années ( $m \pm \sigma$ )       | 1,54 $\pm$ 1,097       | /                                 | /       | 0,530   |
| 1 poussée dans les 2 premières années (nb, %)                           | 158 (66,4%)            | 184,8 (105,5)                     | /       | 0,390 † |
| 2 poussées dans les 2 premières années (nb, %)                          | 51 (21,43%)            | 124,6 (87,8)                      | /       |         |
| $\geq 3$ poussées dans les 2 premières années (nb, %)                   | 27 (11,37%)            | 103,6 (82,9)                      | /       |         |
| Délai début maladie et instauration traitement, mois ( $m \pm \sigma$ ) | 61,75 $\pm$ 77,89      | /                                 | 0,475   | <0,001  |

**Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'un passage précoce en forme SP :  
Analyse de régression linéaire multivariée.**

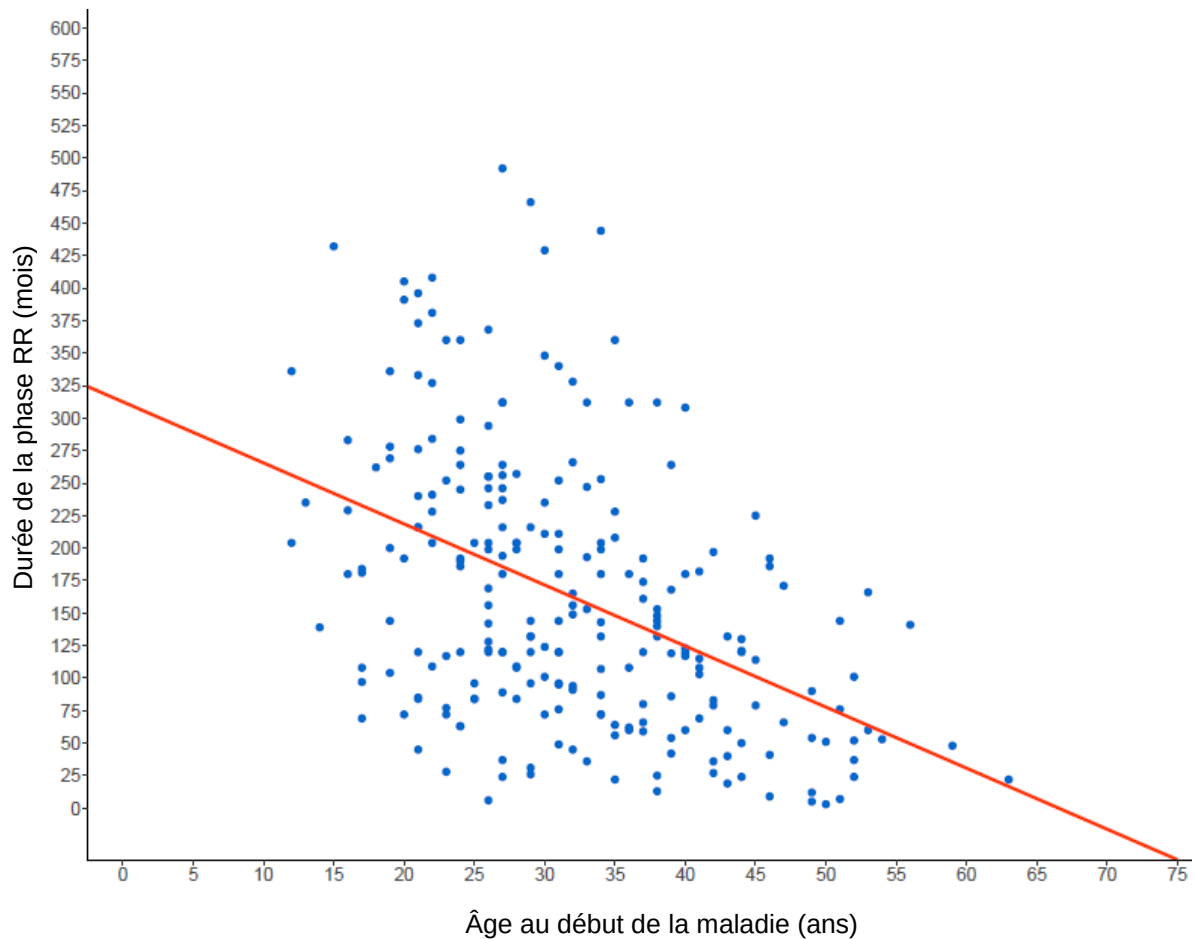
$R^2$  global = 0,550

\* = en mois

† Xi2 global :  $p=0,390$

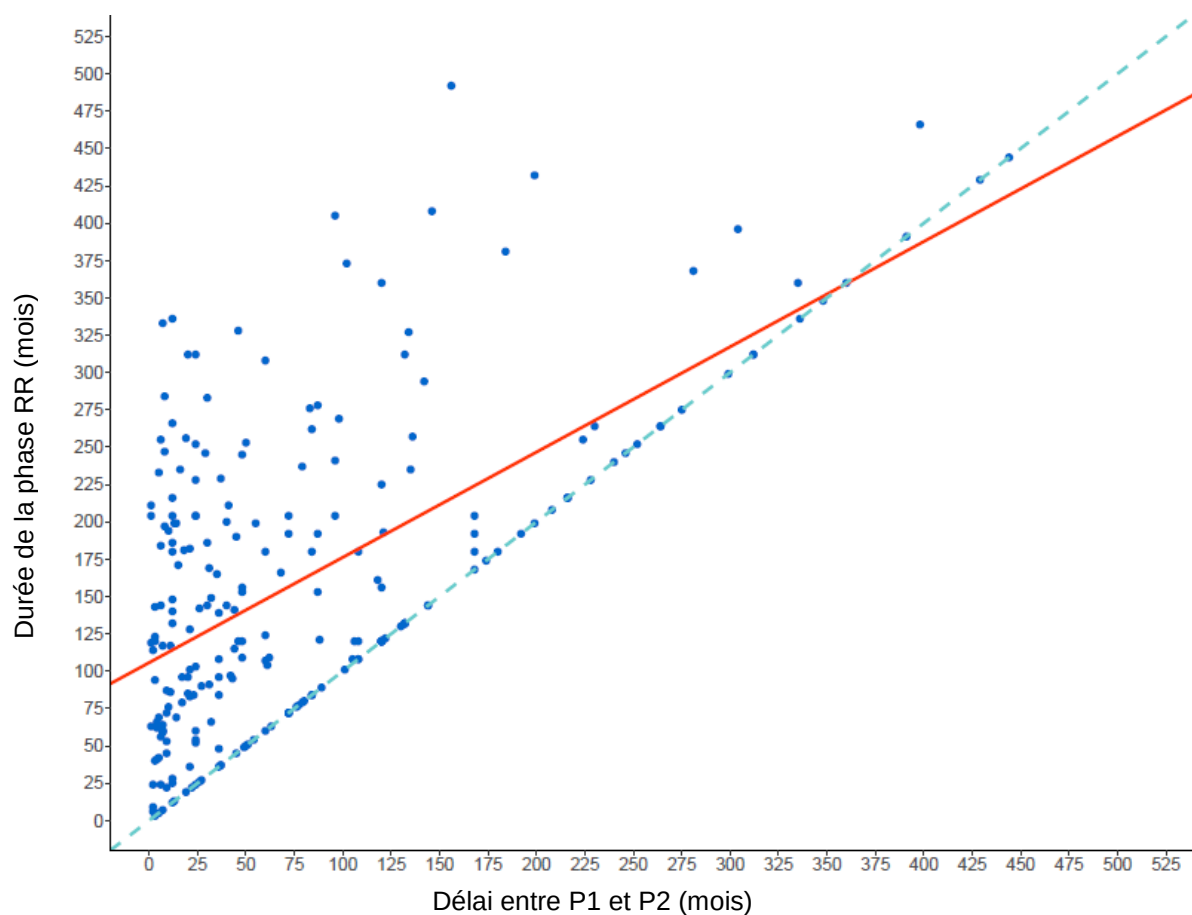
$m$  = moyenne /  $\sigma$  = écart-type / nb = nombre de patients /  $R^2$  = coefficient de corrélation de Pearson /  $\beta$  = pente de l'analyse de Pearson / Délai P1-P2 = délai entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> poussée / TPL = traitements de 1<sup>ère</sup> ligne / TSL = traitements de 2<sup>nd</sup> ligne / p significatif si  $<0,05$

L'âge au début de la maladie était inversement corrélé à la durée de la phase RR ( $R^2$  linéaire=0,198 ;  $R^2$  global=0,550 ;  $\beta$ =-2,443 ;  $p<0,001$ ) c'est-à-dire qu'un patient débutant la maladie à un âge élevé aura une phase RR plus courte et passera en forme SP de façon plus précoce qu'un patient débutant la maladie à un âge plus jeune.



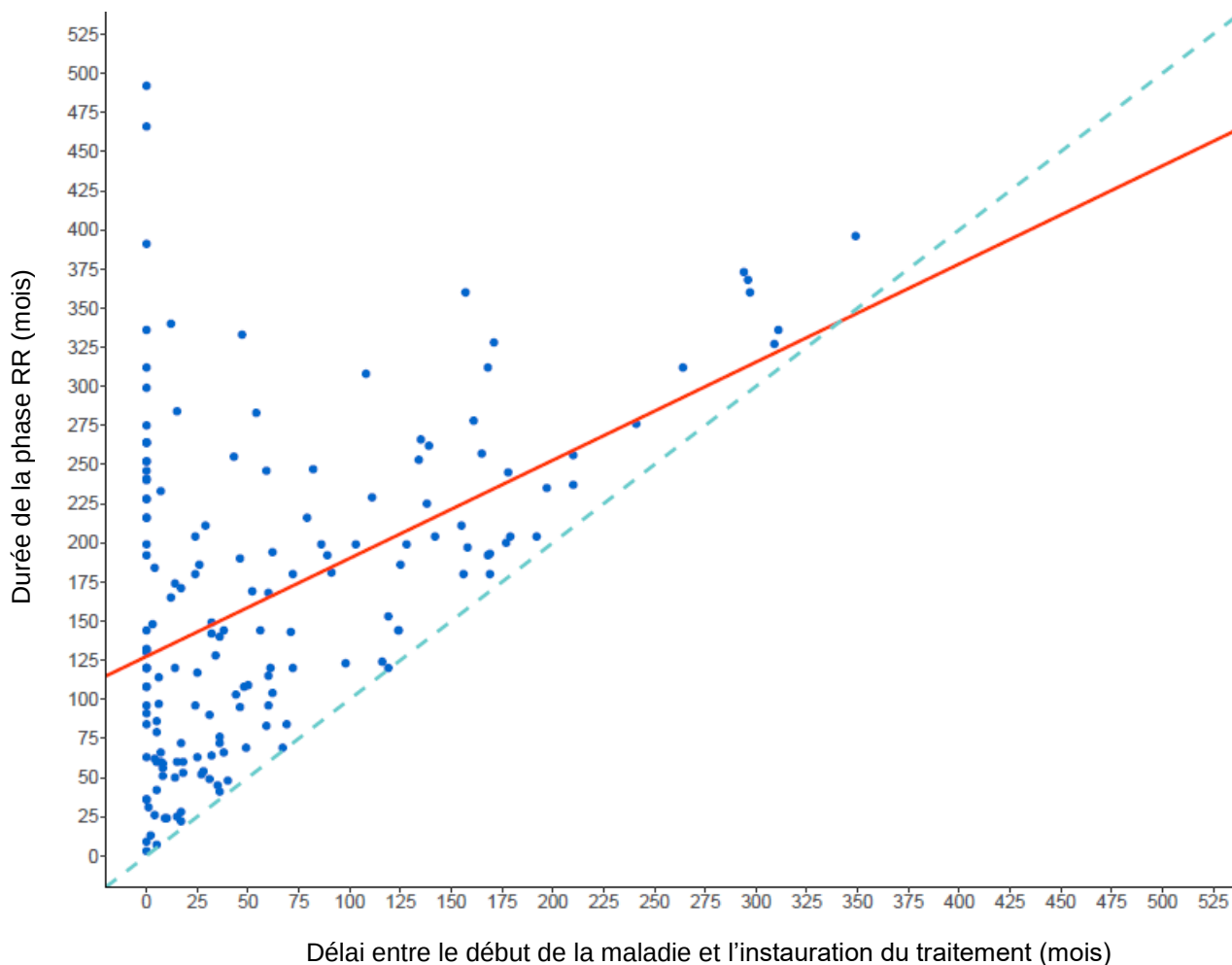
**Figure 5 : Durée de la phase RR en fonction de l'âge de début de la maladie**

Le délai P1-P2 était statistiquement corrélé à la durée de la phase RR. Plus le délai entre P1 et P2 était long, plus le patient passait en forme SP tardivement ( $R^2$  linéaire=0,385 ;  $R^2$  global=0,550 ;  $\beta$ =0,518 ;  $p<0,001$ ).



**Figure 6 : Durée de la phase RR en fonction du délai P1-P2**

Enfin, le délai entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement de fond était corrélé à la durée de la phase RR ( $R^2$  linéaire=0,233 ;  $R^2$  global=0,550 ;  $\beta=0,475$  ;  $p<0,001$ ).



**Figure 7 : Durée de la phase RR en fonction du délai entre le début de la maladie et l'instauration du traitement de fond (TPL ou TSL)**

Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative quant au nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie ( $\chi^2$  global  $p=0,390$ ).

## 4. Discussion

### 4.1. Comparaison avec la littérature

#### 4.1.1. Population globale

Les caractéristiques initiales de la population de l'étude étaient globalement identiques à celles décrites dans la littérature. L'âge moyen au début de la maladie de 29,75 +/- 9,49 ans était concordant avec d'autres cohortes, rapporté respectivement à 29,5 +/- 8,8 ans dans l'étude réalisé par Leray et al. en 2010 (55), 33 +/- 11 ans dans l'étude réalisé par Manouchehrinia et al. en 2017 (29), et 32 +/- 10 ans dans la base de données de l'OFSEP rapporté par Vukusic et al. (54). L'âge à la conversion dans notre étude était similaire par rapport à la littérature (45,44 +/- 9,88 ans versus 45 +/- 10 ans dans la cohorte de Zeydan et al. en 2019 (7)).

Le sexe ratio dans notre étude était de 2,7, résultat concordant avec les données d'autres cohortes (5,30) comme celle de l'OFSEP où il est de 2,5 (54).

Le TAP de notre cohorte était de 0,8/an les deux premières années, ce qui était concordant avec la littérature, Zhang et al. retrouvait un TAP entre 0,4-0,6/an (51), Scalfari et al. retrouvait un TAP à 0,93/an les deux premières années puis diminuant avec l'évolution de la maladie (18). La fréquence des poussées varie d'un patient à l'autre mais n'excède généralement pas 1,5 poussée par an (2).

#### 4.1.2. Facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans

Déjà rapporté dans la littérature, nous avons retrouvé qu'un **âge élevé au début de la maladie** était un facteur prédictif de passage en forme SP (25,27). Dans notre étude, pour une différence de 10 ans, le risque de passage en forme SP à 11 ans était multiplié par 2,075 (OR=1,075 ;  $p<0,001$ ).

**Le sexe masculin** est un facteur controversé mais est souvent rapporté comme facteur prédictif d'un passage en forme SP (16,19,31). Dans notre étude, il a été



retrouvé que les patients de sexe masculin avaient un risque de 46% plus élevé que les patients de sexe féminin de passage en forme SP à 11 ans (OR=0,541 ; p=0,008). Ce résultat pourrait s'expliquer par le rôle des hormones féminines qui seraient protecteur comme l'a rapporté Bergamaschi et al. en 2006. La production d'estradiol et de progestérone chez les femmes, inhiberait la production d'oxydes de nitrite qui d'une part contribuerait en partie au dommage axonale et à la progression de la maladie et d'autre part interagirait avec le facteur de croissance analogue à l'insuline, impliqué dans la réparation des dommages neurodégénératifs (56). Par ailleurs, Tremlett et al. en 2008 rapportait un nombre de poussées plus important chez les hommes et une durée de la phase RR plus courte (30) et donc suggérait que les hommes avaient une forme plus active que les femmes.

**Un nombre de poussées dans les deux premières années  $\geq 2$**  serait également un facteur prédictif d'un passage en forme SP, retrouvé significatif dans plusieurs études dont la nôtre (18,32). C'est un critère robuste et reproductible dont le neurologue doit s'aider pour améliorer sa prise en charge thérapeutique notamment chez les sujets débutant une SEP-RR à un âge élevé afin de prévenir le passage en forme SP.

Les études concernant **les traitements de fond de la SEP** et notamment les traitements de seconde ligne sont tout juste en train d'émerger et tendent à un effet retard sur le passage en forme SP (37,49). Dans notre étude, bénéficier d'un traitement de première ligne était un facteur plutôt protecteur de passage en forme SP à 11 ans (OR=0,357 ; p<0,001), ce qui est concordant avec les résultats des études publiées (48,50). Cependant, bénéficier d'un traitement de seconde ligne dans notre étude n'avait pas d'incidence sur le passage en forme SP (OR=1,808 ; p=1,104). Ce dernier résultat est non attendu et pourrait être expliqué par le fait que notre cohorte comprend un nombre important de patients SEP-RR ayant débuté avant 1996 (date de l'apparition des premiers traitements de fond de la SEP) et notamment avant 2003 (date d'apparition des premiers traitements de seconde ligne) : ces patients avaient déjà évolué vers la forme SP, la mise en place tardive des TSL n'a pas pu la retarder. De plus, dans notre groupe TSL, un certain nombre de patients avaient bénéficié de traitements IMS anciens tels que l'Azathioprine, le Méthotrexate, le Mycophénolate Moéfétile, le Cyclophosphamide et le Rituximab, dont l'efficacité n'a pas été démontrée dans la SEP et qui ne bénéficient pas d'AMM dans cette indication (57). Ainsi, peu de

patients ont réellement bénéficié d'un TSL efficace et le plus souvent tardivement dans l'évolution de leur maladie. Il est donc important de mettre en place un traitement de fond efficace de la SEP précocement au cours de l'évolution c'est-à-dire dès les premières années de la maladie. En effet, une étude récente de Brown et al. incluant 1555 patients entre 1988 et 2012 a montré qu'être traité par un IMD (INF ou AG) ou un IMS (Fingolimod ou Natalizumab ou Alemtuzumab) diminuait le risque de passage en forme SP. De plus il montrait que la probabilité de passer en forme SP diminuait si l'instauration d'un traitement par INF ou AG ou si un relais par Fingolimod, Alemtuzumab ou Natalizumab se faisait dans les 5 premières années de la maladie par rapport à une mise en place ou un switch plus tardif (49).

**Un EDSS élevé à 5 ans** (moyenne à 5 dans le « groupe converteur » versus 1,8 dans le « groupe non converteur ») semble être un facteur prédictif d'un passage en forme SP à 11 ans dans notre étude (OR=2,835 ;  $p<0,001$ ). Compte tenu d'un nombre important de données manquantes concernant l'EDSS (seuls 129 patients avaient un EDSS renseigné à 5 ans), nous n'avons pas pu intégrer ce facteur lors de notre analyse multivariée. Cependant si nous l'avions pris en compte dans l'analyse multivariée, celui-ci aurait été statistiquement significatif (OR=2,784 ; IC 95% [1,932-4,011] ;  $p<0,001$ ). Dans la littérature, l'EDSS est souvent utilisé comme critère de jugement principal sur le handicap mais peu dans les études portant sur le taux et le délai de passage en forme SP.

#### 4.1.3. Facteurs prédictifs de passage précoce en forme SP

Dans notre analyse secondaire portant sur le délai de passage en forme SP, nous avons montré qu'un âge élevé au début de la maladie était un facteur prédictif de passage précoce en forme SP ( $R^2$  linéaire=0,198 ;  $R^2$  global=0,550 ;  $\beta=-2,443$  ;  $p<0,001$ ). Ce résultat est classiquement retrouvé dans la littérature (25,27,30). La durée de la phase RR est inversement proportionnelle à l'âge de début de la maladie. Ainsi Scalfari et al. (27) a montré qu'un âge avancé au début de la forme RR était un facteur de risque de conversion plus rapide vers une forme SP. De même, Tremlett et al. (30) avait déjà noté en 2008 que les plus jeunes patients au début de la maladie

étaient ceux qui avaient une forme rémittente la plus longue par rapport aux patients plus âgés et cela dans une cohorte de 2837 patients.

Également, bien décrit dans la littérature (33,35,41), le délai entre la première et la deuxième poussée est corrélé à la durée de la phase RR ce qui a été le cas dans notre étude (délai P1-P2 moyen : 80,6 mois +/- 91,66 ;  $R^2$  linéaire=0,384 ;  $R^2$  global=0,550 ;  $\beta$ =0,518 ;  $p<0,001$ ).

Enfin le délai entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement a été proportionnel à la durée de la phase RR. Ceci pouvant s'expliquer par le fait que le délai entre le premier évènement clinique et le diagnostic de SEP permettant la mise en place d'un traitement était long ce qui sous-entend que notre population avait plutôt des SEP-RR peu active : en effet ceux qui présentaient une SEP-RR très inflammatoire avaient un délai court de mise en place d'un traitement de fond, qui malheureusement ne permettait pas de retarder le passage en forme SP (13). Les traitements de fond de la SEP agissent sur l'activité inflammatoire et non sur la neurodégénérescence qui prédomine lors du passage en forme SP et qui est indépendante des poussées. La durée totale de la phase RR n'est donc pas influencée par les traitements de la SEP car l'activité inflammatoire et la neurodégénérescence évoluent de façon indépendante (21,58).

Un modèle pourrait donc être réalisé afin de prédire la durée de la phase RR d'après l'âge au début de la maladie, le délai entre la première et la deuxième poussée et le délai entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement de fond :  
$$\text{Durée phase RR} = (-2,443 \times \text{âge}) + (0,518 \times \text{délai P1-P2}) + (0,475 \times \text{délai début maladie-début instauration traitement}) + 175,86 (= \text{constante}).$$

## 4.2. Limites de notre étude

Notre étude est une étude rétrospective basée sur les données de la base OFSEP des CHU de Caen et Rouen existante en Normandie depuis l'apparition du réseau SEP en 2002. La plupart des données ont donc été rentrées de façon rétrospective à partir des dossiers papiers antérieurs et peuvent donc être sujet à des erreurs ou à des données manquantes.

Les principales données manquantes ayant impacté notre travail étaient la valeur de l'EDSS au début de la maladie (619/749 données manquantes (NA)), à 5 ans (620/749 NA), à 11 ans (464/749 NA) et au passage en forme SP (95/120 NA pour l'analyse principale et 180/238 NA pour la seconde analyse)). Les résultats concernant l'EDSS retrouvé dans les analyses univariées semblaient intéressants mais insuffisants en termes de puissance statistique et n'ont pas pu être intégrés aux analyses multivariées. Degenhardt et al., dans une méta-analyse en 2009 avait rapporté que l'EDSS à 2 et 5 ans était corrélé au passage en forme SP, même si dans la plupart des études seuls des analyses univariées ont été réalisées (59). Nous n'avons également pas pu nous intéresser à l'EDSS résiduel après la première poussée, donnée non renseignée dans la base OFSEP, alors qu'il a été rapporté comme le meilleur facteur prédictif d'un passage en forme SP dans l'étude réalisée par Amato et al. en 2000 (34).

Les données de notre base concernent des patients ayant des maladies dont le diagnostic a été posé à des périodes différentes, impliquant des critères diagnostiques variés (de Poser à Mc Donald 2017). La répartition des patients ayant une forme SP a été réalisée selon la définition proposée par Lublin et al. en 1996 (12). Une nouvelle classification des formes de SEP a été proposée depuis en 2014 (13) et la caractérisation du handicap a été revue par l'équipe de Lorscheider en 2016 (23). Le caractère rétrospectif de notre base implique de tenir compte de la période de diagnostic, des critères utilisés et des thérapeutiques disponibles.

### 4.3. Perspectives

Un certain nombre de critères identifiés à partir de la littérature n'ont pas pu être analysés du fait de données manquantes ou non disponibles.

La **symptomatologie des poussées** semble tout à fait pertinente à analyser comme un facteur à part entière prédictif ou non d'un passage en forme SP comme il l'a déjà été démontré dans la littérature. Du fait de la complexité des données concernant les poussées cliniques rentrées dans l'OFSEP, nous n'avons pas analysé cette variable. En effet il nous est apparu difficile de classer les poussées en fonction de l'atteinte anatomique : hémisphérique, moelle épinière, nerf optique, cervelet ou

tronc cérébral ou encore en fonction de leur caractère uni ou multifocale. Cependant un travail complémentaire spécifique serait nécessaire car l'atteinte anatomique de certaines régions (moelle épinière, tronc cérébral et cervelet) semble être un facteur prédictif d'un passage en forme SP dans la littérature, de même que les symptômes moteurs ou les poussées multifocales (7,25,60).

De plus, **le handicap résiduel** n'a pas pu être analysé du fait de l'absence de son renseignement dans notre base de données alors qu'il semble être un facteur prédictifs de passage en forme SP retrouvé dans la littérature (7,41,60).

Il serait également pertinent de s'intéresser aux **biomarqueurs** comme facteurs prédictifs de passage en forme SP. Comme détaillé en introduction, des études récentes montrent qu'un volume de lésions corticales élevé sur l'IRM de baseline serait corrélé à un risque de passage en forme SP et au temps de passage des SEP-RR en forme SP (HR=2,16, 4,79 et 12,3 pour 2, 5 et 7 lésions corticales, respectivement,  $p<0,001$ ) (32). La question des neurofilaments est un peu moins évidente. Toutefois Ciccarelli et al., retrouve une corrélation entre une forte concentration des chaînes légères des neurofilaments dans le LCR et l'aggravation progressive du handicap au début de la maladie (43). Mais tout ceci demande des travaux complémentaires.

Enfin, concernant **les traitements de fond** et notamment les TSL, il serait intéressant de refaire cette étude dans 10 ans ou de façon prospective afin d'avoir un recul nécessaire pour les TSL et de permettre d'analyser leur influence sur le passage en forme SP.

## 5. Conclusion

Cette étude rétrospective, réalisée à partir de la base de données régionales de l'OFSEP (cohorte de 1890 patients), a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs prédictifs d'un passage en forme SP à 11 ans : avoir un âge élevé au début de la maladie, être de sexe masculin, avoir fait deux poussées ou plus dans les deux premières années. Bénéficier d'un TPL ou d'un TPL suivi d'un TSL est au contraire plutôt protecteur.

L'analyse de la population des patients SEP-SP de cette même cohorte a permis de faire ressortir deux corrélations, l'une entre la durée de la phase RR et l'âge au début de la maladie, l'autre entre la durée de la phase RR et le délai P1-P2.

Dégager des facteurs prédictifs d'un passage en forme SP à 11 ans et d'une conversion précoce est essentiel afin de guider le neurologue dans sa démarche thérapeutique avec un double objectif : l'optimisation de la prise en charge de ses patients atteints de SEP et la prescription précoce d'un traitement efficace.

## 6. Bibliographie

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primer. 8 nov 2018;4(1):43.
2. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. sept 2018;8(9):a028928.
3. Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. Neurology. 6 mars 2007;68(10):779-81.
4. Revue-Arsep-2018.pdf [Internet]. Disponible sur : <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/La%20Fondation/Revue-Arsep-2018.pdf>
5. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. J Neurol. juin 2017;264(6):1185-92.
6. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. Disponible sur : <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
7. Zeydan B, Kantarci OH. Progressive Forms of Multiple Sclerosis: Distinct Entity or Age-Dependent Phenomena. Neurol Clin. févr 2018;36(1):163-71.
8. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. Semin Neurol. avr 2016;36(2):115-27.
9. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 15 sept 2015;15(9):545-58.
10. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain J Neurol. nov 1997;120 ( Pt 11):2059-69.
11. Labauge P. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. Prat Neurol - FMC. mars 2017;8(2):118-21.
12. 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. avr 1996;46(4):907-11.

13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
14. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 3 mars 2009;72(9):800-5.
15. CT-16878\_OCREVUS\_PICins\_SEP-R\_avis2\_CT16878\_def.pdf [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16878\\_OCREVUS\\_PICins\\_SEP-R\\_avis2\\_CT16878\\_def.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16878_OCREVUS_PICins_SEP-R_avis2_CT16878_def.pdf)
16. Manouchehrinia A, Zhu F, Piani-Meier D, Lange M, Silva DG, Carruthers R, et al. Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: A nomogram. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 juin 2018; DOI : 10.1177/1352458518783667.
17. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:343-69.
18. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. juill 2010;133(7):1914-29.
19. Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A, De Keyser J. Factors associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juill 2008;14(6):799-803.
20. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, Kremenchutzky M, Verdun di Cantogno E, Cornelisse P, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2015;86(11):1202-7.
21. Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *Lancet Neurol*. févr 2015;14(2):208-23.
22. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol*. mars 2006;129(Pt 3):606-16.
23. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2016;139(Pt 9):2395-405.
24. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H, UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 sept 2010;81(9):1039-43.



25. Coret F, Pérez-Miralles FC, Gascón F, Alcalá C, Navarré A, Bernad A, et al. Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* [Internet]. 26 juin 2018;4(2).  
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077906/>
26. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Progression in multiple sclerosis: further evidence of an age dependent process. *J Neurol Sci*. 15 avr 2007;255(1-2):35-41.
27. Scafari A, Neuhaus A, Daumer M, Ebers GC, Muraro PA. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 sept 2011;77(13):1246-52.
28. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 1 mars 2006;129(3):595-605.
29. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. oct 2017;23(11):1488-95.
30. Tremlett H, Yinshan Zhao null, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. avr 2008;14(3):314-24.
31. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PLoS ONE* [Internet]. 5 juin 2015;10(6).  
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457630/>
32. Scafari A, Romualdi C, Nicholas RS, Mattoscio M, Magliozzi R, Morra A, et al. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. *Neurology*. 12 juin 2018;90(24):e2107-18.
33. Vasconcelos CCF, Aurenção JCK, Thuler LCS, Camargo S, Alvarenga MP, Alvarenga RMP. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. juill 2016;8:27-34.
34. Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 23 déc 2000;21(0):S831-8.
35. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 15 févr 2003;206(2):135-7.
36. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.

37. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, Lisovskaja V, Hillert J, Dahle C, et al. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mai 2013;19(6):765-74.
38. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):3-13.
39. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS ONE [Internet].* 13 janv 2011;6(1).  
Disponibile sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020969/>
40. Hempel S, Graham GD, Fu N, Estrada E, Chen AY, Miake-Lye I, et al. A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2017;23(4):525-33.
41. Mowry EM. Natural history of multiple sclerosis: early prognostic factors. *Neurol Clin.* mai 2011;29(2):279-92.
42. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* juin 2005;128(Pt 6):1461-5.
43. Ciccarelli O. Multiple sclerosis in 2018: new therapies and biomarkers. *Lancet Neurol.* janv 2019;18(1):10-2.
44. He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* avr 2015;72(4):405-13.
45. Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, et al. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract.* avr 2016;6(2):102-15.
46. Kalincik T, Brown JWL, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):271-81.
47. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 23 oct 2008;359(17):1786-801.
48. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V, et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(13):1732-40.

49. Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 15 janv 2019;321(2):175-87.
50. Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. mars 2016;6:57-63.
51. Zhang T, Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Gustafson P, Petkau J, et al. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. juin 2015;22(6):990-1000.
52. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Reder AT, Goodin DS, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 août 2010;81(8):907-12.
53. EDMUS : Le projet [Internet]. Disponible sur : <https://www.edmus.org/fr/proj/index.html>
54. Vukusic S, Casey R, Rollot F, Brochet B, Pelletier J, Laplaud D-A, et al. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 13 déc 2018; DOI : 10.1177/1352458518815602.
55. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. juill 2010;133(7):1900-13.
56. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother*. mars 2006;6(3):357-64.
57. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016;34(4):919-39.
58. Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:247-69.
59. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. déc 2009;5(12):672-82.
60. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 25 août 2015;85(8):722-9.

## 7. Annexes

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

### Annexe 1 : Échelle EDSS, d'après Kurtzke, 1983 (36)

EDSS : Expanded Disability Status Scale – SF : Signes Fonctionnels – SEP : Sclérose en Plaques

| Facteur                                                      | Total<br>749 patients    | « Groupe<br>non converteur »<br>629 patients | « Groupe<br>convertisseur »<br>120 patients | OR    | IC 95%      | P      |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|-------------|--------|
| Age au début de la maladie, année (m ± σ)                    | 29,75 ± 9,49             | 28,66 ± 8,83                                 | 35,45 ± 10,27                               | 1,075 | 1,053-1,098 | <0,001 |
| Femme (nb, %)                                                | 546 (72,88%)             | 468 (74,4%)                                  | 78 (65%)                                    | 0,638 | 0,422-0,968 | 0,035  |
| Age moyen à la conversion, année (m ± σ)                     | 45,44 ± 9,88             | /                                            | 42 ± 9,73                                   | /     | /           | /      |
| Délai P1-P2, mois (m ± σ)                                    | 41,67 ± 37,68            | 41,41 ± 37,18                                | 42,73 ± 39,81                               | 1,001 | 0,996-1,006 | 0,732  |
| Nombres de poussées dans les 2 premières années (m ± σ)      | 1,60 ± 0,93              | 1,50 ± 0,87                                  | 1,77 ± 1,34                                 | 1,280 | 1,075-1,525 | 0,006  |
| 1 poussée dans les 2 premières années (nb, %)                | 491 (65,55%)             | 424 (67,40%)                                 | 67 (55,83%)                                 | /     | /           | 0,043* |
| 2 poussées dans les 2 premières années (nb, %)               | 165 (21,50%)             | 134 (21,30%)                                 | 31 (25,83%)                                 | 1,646 | 0,917-2,228 | 0,110  |
| ≥ 3 poussées dans les 2 premières années (nb, %)             | 91 (12,15%)              | 70 (11,13%)                                  | 21 (17,5%)                                  | 1,898 | 1,094-3,296 | 0,023  |
| EDSS à 5 ans (m ± σ)                                         | 2,31 ± 1,84<br>*Nb = 129 | 1,859 ± 1,51<br>*Nb = 101                    | 5,080 ± 1,56<br>*Nb = 28                    | 2,835 | 1,967-4,084 | <0,001 |
| EDSS à 11 ans (m ± σ)                                        | 3,15 ± 2,24<br>*Nb = 285 | 2,5 ± 1,87<br>*Nb = 243                      | 5,85 ± 1,44<br>*Nb = 42                     | 2,520 | 1,939-3,276 | <0,001 |
| EDSS au passage en forme SP (m ± σ)                          | 4,94 ± 1,40<br>*Nb = 58  | /                                            | 4,83 ± 1,45<br>*Nb = 25                     | /     | /           | /      |
| Délai début maladie et instauration traitement, mois (m ± σ) | 47,01 ± 39,33            | 46,85 ± 39,53                                | 47,63 ± 38,78                               | 1,000 | 0,995-1,006 | 0,964  |
| Patients jamais traité (nb, %)                               | 331 (44,19%)             | 271 (43,08%)                                 | 60 (50%)                                    | /     | /           | 0,05†  |
| Patients traités par TPL seul (nb, %)                        | 246 (32,84%)             | 217 (34,5%)                                  | 29 (24,17%)                                 | 0,604 | 0,374-0,973 | 0,038  |
| Patients traités par TSL seul (nb, %)                        | 51 (6,80%)               | 35 (5,56%)                                   | 16 (13,33%)                                 | 2,065 | 1,073-3,972 | 0,030  |
| Patients traités par TPL et TSL (nb, %)                      | 111 (14,82%)             | 97 (15,42%)                                  | 14 (11,66%)                                 | 0,652 | 0,348-1,219 | 0,181  |

## Annexe 2 : Analyse comparative : régression logistique univariée des facteurs prédictifs de passage en forme SP à 11 ans

\* Xi2 global : p=0,043 - † Xi2 global : p= 0,05

m = moyenne / σ = écart-type / nb = nombre de patients / TPL = traitements de 1<sup>ère</sup> ligne / TSL = traitements de 2<sup>nd</sup> ligne / Délai P1-P2 = délai entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> poussée / OR = odd ratio / IC 95% = intervalle de confiance à 95% / p significatif si <0,15

\*Nb = nombre de patients pour lesquels l'EDSS était renseigné

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen



ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : CUCHE Juliette

TITRE DE LA THESE : Facteurs prédictifs de passage de la Sclérose en plaques récurrente-rémittente en forme secondairement progressive en Normandie

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Peu de données sont disponibles sur le passage à la forme progressive (SEP-SP) chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR). L'objectif de l'étude est d'identifier les facteurs influençant le taux et le délai de passage en forme SP à 11 ans.

L'étude était rétrospective et bi-centrique. Les données ont été extraites à partir du registre de l'Observatoire Français de la SEP (CHU de Caen et Rouen).

629 patients ont été inclus dans le « groupe non converteur » et 120 dans le « groupe converteur ». Le « groupe converteur » comportait - moins de femmes (65% vs 74,4% ;  $p=0,008$ ) - un âge moyen au début de la maladie plus élevée (35,45 $\pm$ 8,83ans vs 28,66 $\pm$ 9,49ans ;  $p<0,001$ ) - un nombre plus élevé de patients ayant fait  $>2$  ou  $\geq 3$  poussées dans les deux premières années (25,83% vs 21,30% ;  $p=0,039$  et 17,5% vs 11,13% ;  $p=0,009$  respectivement) et un nombre moins élevé de patients traités par un traitement de première ligne (TPL) +/- associée à un traitement de seconde ligne (24,17% vs 34,5% ;  $p<0,001$  et 11,66% vs 15,42% ;  $p=0,029$ ). La durée de la phase RR était corrélée de façon proportionnelle au délai entre la première et la seconde poussée (délai P1-P2) et au délai d'instauration d'un traitement par rapport au début de la maladie ( $R^2=0,384$  ;  $\beta=0,518$  ;  $p<0,001$  et  $R^2=0,233$  ;  $\beta=0,475$  ;  $p<0,001$ ) et inversement proportionnelle à l'âge au début de la maladie ( $R^2=0,198$  ;  $\beta=-2,443$  ;  $p<0,001$ ).

Un âge élevé au début de la maladie, le sexe masculin, un nombre  $\geq 2$  poussées dans les deux premières années de la maladie sont prédictifs d'un passage en forme SP à 11 ans. Bénéficier d'un TPL est plutôt protecteur. La durée de la phase RR est corrélée au délai P1-P2.

MOTS CLES : Sclérose en plaques – Secondairement progressive – Épidémiologie – Facteurs prédictifs – Normandie

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Predictive factors for relapsing-remitting multiple sclerosis in secondary progressive form in Normandy

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

In the era of disease modifying treatments, little is known about conversion to the progressive phase (SP-MS) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) patients. The objective of the study is to identify the factors influencing the rate and the delay of a conversion to SP form within 11 years.

The study was retrospective and bi-centered. The data was extracted from Observatoire Français de la SEP registry (Caen and Rouen university hospital).

629 patients were included in the « non-converter group » and 120 in the « converter group ». The « converter group » had - fewer women (65% vs. 74.4% ;  $p=0.008$ ) - a greater mean age at onset (35.45  $\pm$  8.83 years vs 28.66  $\pm$  9.49 years ;  $p<0.001$ ) - a higher number of patients who had  $> 2$  or  $\geq 3$  relapses in the first two years (25.83% vs 21.30% ;  $p=0.039$  and 17.5% vs 11.13% ;  $p=0.009$  respectively) and a lower number of patients treated with first-line treatment (TPL) +/- associated with second-line treatment (24.17% vs 34.5%,  $p < 0.001$  and 11.66% vs 15.42%,  $p = 0.029$ ). The duration of the RR phase was correlated proportionally with the delay between the first and the second relapses (delay P1-P2) and with the delay in initiating treatment compared with the onset of the disease ( $R^2=0.384$  ;  $\beta=0.518$  ;  $p<0.001$  et  $R^2=0.233$  ;  $\beta=0.475$  ;  $p<0.001$ ) and was inversely proportional to the age at onset of the disease ( $R^2=0.198$  ;  $\beta=-2.443$  ;  $p<0.001$ ).

Being older at the beginning of the disease, being male, and having had more than 2 relapses in the first two years of the disease are predictive of a transition to SP form at 11 years. Benefitting from a TPL is rather protective. The duration of the RR phase is correlated with the delay P1-P2.

KEY WORDS: Multiple sclerosis – Secondary progressive – Epidemiology – Predictive factors – Normandy