



**HAL**  
open science

# Étude des facteurs pronostiques de l'évolution du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive dans la région Nord-Ouest

Alice Ray

► **To cite this version:**

Alice Ray. Étude des facteurs pronostiques de l'évolution du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive dans la région Nord-Ouest. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02464527

**HAL Id: dumas-02464527**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02464527>**

Submitted on 3 Feb 2020

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

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

**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 : 3 septembre 2019

par

Mme Alice RAY

Née le 23 janvier 1992 à Sèvres (*Hauts de Seine*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

Étude des facteurs pronostiques de l'évolution du handicap chez les patients atteints de Sclérose en Plaques Primaire Progressive dans la région Nord-Ouest

**Président : Monsieur le Professeur Gilles DEFER**

Membres : Monsieur le Professeur Fausto VIADER

Monsieur le Professeur Vincent DE LA SAYETTE

Monsieur le Docteur Pierre BRANGER

Monsieur le Docteur Bertrand BOURRE

**Directeur de thèse : Dr Pierre BRANGER**



**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 : 3 septembre 2019

par

Mme Alice RAY

Née le 23 janvier 1992 à Sèvres (*Hauts de Seine*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

Étude des facteurs pronostiques de l'évolution du handicap chez les patients atteints de Sclérose en Plaques Primaire Progressive dans la région Nord-Ouest

**Président : Monsieur le Professeur Gilles DEFER**

Membres : Monsieur le Professeur Fausto VIADER

Monsieur le Professeur Vincent DE LA SAYETTE

Monsieur le Docteur Pierre BRANGER

Monsieur le Docteur Bertrand BOURRE

**Directeur de thèse : Dr Pierre BRANGER**



**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.	DAO Manh Thôn	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
	Éméritat jusqu'au 31/08/2020	
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

<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b> médecine Péri-opératoire	Anesthésiologie Réanimation et
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b> médecine Péri-opératoire	Anesthésiologie Réanimation et
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b> prévention	Epidémiologie, économie de la santé et
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b> médecine Péri-opératoire	Anesthésiologie Réanimation et
<b>M. HULET Christophe</b> traumatologique	Chirurgie orthopédique et
<b>M. HURAUULT de LIGNY Bruno</b> <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LAUNOY Guy</b> prévention	Epidémiologie, économie de la santé et
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b> prévention	Epidémiologie, économie de la santé et
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LEPORRIER Michel</b> <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
<b>M. LEROY François</b>	Rééducation fonctionnelle
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b> communication	Biostatistiques, info. médicale et tech. de
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophthalmologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	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 A TEMPS PLEIN**

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A 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 tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
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 Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

**M. VEYSSIERE Alexis**

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

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

## Remerciements

Au Professeur Defer, pour son encadrement durant tout mon cursus d'interne, sa pédagogie, sa volonté de nous faire comprendre et aimer la neurologie.

Au Docteur Pierre Branger, pour son encadrement durant cette thèse, pour avoir accepté de se lancer dans cette aventure nouvelle, sa disponibilité, sa patience et sa gentillesse. Pour ses visites au 13-10 depuis mon 2<sup>ème</sup> semestre où j'ai appris la rigueur et les bases de la neurologie inflammatoire, et bien plus encore.

Au Professeur Viader, pour sa formation pointue, humaine et empathique, qui nous prouve que la curiosité, l'envie de soigner et l'humilité face à la maladie sont des qualités qui ne doivent jamais nous quitter.

Au Professeur De La Sayette, qui fut un peu diacre dans nos esprits durant un temps, pour sa formation en vasculaire et ses fameux staffs neuropsychologiques que nous ne rations pour rien au monde, son humour et son amour des mots, des trains, et du cerveau.

Au Docteur Bourre, pour avoir permis l'utilisation des données du CHU de Rouen, et pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Au Docteur Floriane Calocer, pour son aide précieuse dans le recueil des données de ce travail.

A tous les neurologues de Normandie qui ont participé à ma formation : en commençant par Cherbourg et sa découverte d'une région magnifique, d'une équipe incroyable et de la vraie vie d'interne ; aux neurologues du CHU et de Lisieux, pour chacun avoir apporté sa pierre à l'édifice de mes connaissances, et pour leur amour respectif des différentes branches de la neurologie, qui nous fait balancer sans cesse de l'une à l'autre.

A toute l'équipe paramédicale du CHU, de Cherbourg et de Lisieux, qui m'ont tant appris, pour leur aide, leur savoir-faire, leur soutien, leur patience, et surtout leur bonne humeur, dans les bons moments comme dans les plus difficiles.

A ma famille : à ma mère, docteur, qui m'a transmis son amour de la médecine, cette curiosité de l'humain dans tous ses aspects, cette envie de comprendre, aider, soigner. A mon père, ma sœur Laetitia, mon frère Benoît, pour tout ce qu'ils m'ont apporté et qui fait que je suis la personne que je suis à présent, leur soutien durant toutes ces années, leurs rappels, parfois, que derrière l'enthousiasme scientifique on ne doit jamais oublier l'être humain.

A mes amis de la fac, en particulier les « meufs » : Katsu, Guigui, Margaux, Elisa, Marion, Juliette, Coco, Alicia, pour ces années inoubliables d'externat à Paris, nos surveillances à Médisup, nos premières expériences médicales que nous nous racontions en pleurant de rire ou de tristesse, notre soutien mutuel durant les moments difficiles, les examens, les concours, nos voyages aux quatre coins du monde, tous ces moments partagés et à partager encore.

A mes amis « normands » : le groupe de Cherbi, où nous avons découvert ensemble cette belle région et la réalité de l'internat petit à petit. Mes incroyables co-internes : Mathieu (mon binôme des premiers et des derniers jours !), Juliette, Pierre, Alix, Christel, Charlotte, Elsa, Maxime, Clément, Agathe, Samuel, Juliette P., Maëlys, ces précieux compagnons de galère, avec qui j'ai partagé tous ces moments inoubliables à l'hôpital et en dehors.

A Romain, notre « maître Yoda », petite pensée spéciale pour son aide des premiers jours au CHU, et ses conseils avisés sur tant de sujets.

A Émine, pour son soutien sans faille, son optimisme et son enthousiasme perpétuel, pour porter chaque jour plus loin nos projets.

## **Abréviations**

CHU : Centre hospitalo-universitaire

EBV : Epstein Barr virus

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

SEP : Sclérose en plaques

RR : rémittente-récurrente

SP : secondairement progressive

PP : progressive primaire

SEP-RR : Sclérose en plaques rémittente-récurrente

SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive

SEP-PP : Sclérose en plaques progressive primaire

SNC : système nerveux central

## Table des matières

<b><i>I. Introduction</i></b> .....	<b>1</b>
A. Épidémiologie .....	2
B. Facteurs de risque.....	2
C. Formes cliniques .....	3
D. Traitements .....	4
E. Évolution et pronostic.....	4
<b><i>II. Matériels et méthodes</i></b> .....	<b>5</b>
A. Patients et collection des données.....	5
B. Définition des cas.....	6
C. Évaluation clinique .....	6
D. Facteurs pronostiques.....	7
E. Analyses statistiques.....	7
<b><i>III. Résultats</i></b> .....	<b>8</b>
A. Caractéristiques de la population.....	8
B. Analyses de survie .....	12
<b><i>IV. Discussion</i></b> .....	<b>17</b>

## I. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central (SNC). Il s'agit d'une maladie hétérogène dysimmunitaire, multifactorielle, sous-tendue par de complexes interactions génétiques et environnementales, et qui touche préférentiellement l'adulte jeune. Elle est caractérisée par une accumulation de lésions démyélinisantes de la substance blanche mais aussi de la substance grise du cerveau et de la moelle épinière. Les manifestations cliniques et l'évolution de la maladie sont très hétérogènes parmi l'ensemble de la population touchée.

Le diagnostic est posé par la preuve d'une dissémination temporelle et spatiale des lésions démyélinisantes dans les différentes régions du SNC, étayée par la clinique avec la présence de poussées, l'imagerie grâce aux données de l'IRM, et la ponction lombaire dans les formes ne remplissant pas les critères de dissémination temporelle à l'IRM.

Les traitements de la SEP n'ont cessé de se développer durant les vingt dernières années, ciblant principalement les acteurs responsables de l'inflammation. Un certain nombre de traitements a montré son efficacité dans les formes rémittentes-récurrentes, cependant il n'y a ce jour que très peu de traitements des formes progressives.

D'une manière générale, la SEP primaire progressive (SEP-PP) a longtemps été considérée comme une entité à-part des SEP rémittentes-récurrentes (SEP-RR), si ce n'est une maladie particulière en tant que telle, mais les études (1) (2) (3) ont montré qu'il s'agissait effectivement d'une même pathologie, avec néanmoins des différences physiopathologiques notables, à l'origine d'une évolution souvent plus sévère, et d'une moins bonne réponse aux traitements anti-inflammatoires traditionnels donnés dans les formes récurrentes. Son caractère pronostique plus défavorable, ainsi que la particulière difficulté de sa prise en charge en font un des challenges de la neurologie d'aujourd'hui.

## **A. Épidémiologie**

La sclérose en plaques est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune, et elle représente un fardeau socio-économique qui ne cesse de croître. Elle touche préférentiellement les femmes âgées de 20 à 35 ans avec un sexe ratio de 3 :1 ; cependant dans la forme PP, l'âge de début est plus tardif, autour de 40 ans, et les hommes sont autant atteints que les femmes avec cette fois un sexe ratio à 1.1 – 1.3 :1 (4) (5). Elle touche actuellement 2,3 millions de personnes dans le monde avec un gradient Nord-Sud se traduisant par une plus forte prévalence dans les pays nordiques, notamment en Amérique du Nord et en Europe où elle atteint 100 cas pour 100 000 habitants, contre par exemple 2 pour 100 000 habitants en Asie (6). Sa prévalence en France est aujourd'hui estimée entre 50 et 100 pour 100 000 habitants. Une étude a estimé l'incidence globale de 3,6 pour 100 000 habitants par an chez les femmes et de 2 pour 100 000 habitants par an chez les hommes, et a démontré l'augmentation du ratio femmes/hommes au cours du temps, estimé à 1,4 en 1955 et 2,3 en 2000 (7). Cette augmentation de la prépondérance féminine de la SEP suggère un possible rôle de facteurs de risque environnementaux affectant principalement la femme (par exemple augmentation du tabagisme, obésité, contraception).

Parmi l'ensemble des patients atteints de sclérose en plaques, 15 % présentent une forme primaire progressive (8).

## **B. Facteurs de risque**

L'étiologie de la sclérose en plaques n'est pas parfaitement élucidée, mais il est admis qu'elle a une origine multifactorielle, notamment par la combinaison de prédispositions génétiques, d'un tabagisme, d'une infection par l'Epstein-Barr virus (EBV) et d'une carence en vitamine D (9). Cependant, la plupart des études se sont concentrées sur les SEP-RR, et le rôle de ces différents facteurs de risque est moins établi pour les SEP-PP.

Sur le plan génétique, un lien a été démontré entre l'haplotype HLA-DR2 DRB1\*15:01 et SEP, contribuant aux deux phénotypes de SEP-RR et SEP-PP (10).

Le facteur environnemental le plus important est l'exposition au soleil et son effet sur la carence en vitamine D (11). Le rôle de la vitamine D n'est prédominant que

dans la SEP-RR, où les taux sériques de vitamine D sont faibles et en corrélation avec les taux de rechute (12). Les patients atteints de SEP-PP ont des taux normaux de vitamine D (13) sans corrélation avec l'évolution de l'invalidité.

Le rôle de virus EBV dans l'étiologie de la SEP a longtemps fait l'objet de controverses. Il existe de nombreuses preuves liant le virus d'Epstein-Barr à la SEP en général (14). Les meilleures preuves suggèrent que le virus d'Epstein-Barr (EBV) est associé à un risque accru de SEP (15)(16), mais son association avec la SEP-PP est moins claire. Néanmoins, les patients atteints de SEP-RR ont tendance à avoir des anticorps anti-EBV plus élevés que les patients atteints de SEP-PP (17).

L'association entre tabagisme et sclérose en plaques est en faveur d'une augmentation du risque de SEP chez les patients fumeurs, ainsi que d'une augmentation du risque de transformation en forme secondairement progressive pour les patients atteints de SEP-RR (18). Toutefois, il n'a pas été prouvé de lien entre le tabac et la progression du handicap au sein des SEP-PP (19).

### **C. Formes cliniques**

Depuis 1996 avec Lublin et al., trois principales formes cliniques de sclérose en plaques étaient définies : les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), les formes secondairement progressives (SEP-SP) et les formes primaires progressives (SEP-PP) (8). Les SEP-RR sont caractérisées par l'occurrence de poussées cliniques, sous forme de déficits neurologiques transitoires durant généralement quelques semaines, avec récupération complète ou partielle au décours, et génératrices d'un handicap plus ou moins lourd accumulé sur le long terme. Les SEP-SP elles, désignent les formes initialement rémittentes qui développent dans un second temps une aggravation des symptômes de manière progressive, indépendamment des poussées, à l'origine d'une accumulation du handicap souvent plus marquée. Enfin, une minorité de patients atteints de SEP (environ 15%) font leur entrée dans la maladie par une forme progressive d'emblée, ou « SEP primaire progressive » (SEP-PP), avec ou sans poussées cliniques surajoutées, et dont l'évolution est très similaire aux formes SP (20). Alors que certaines preuves suggèrent que les SEP-PP représentent une forme distincte, moins inflammatoire de SEP, d'abondantes données cliniques, radiologiques

et génétiques suggèrent que les SEP-PP font partie du spectre des SEP progressives et que leurs différences sont plus relatives qu'absolues (1) (3).

En 2014 ces critères de classification ont été révisés, avec notamment l'apparition du concept de formes primaires progressives « actives », définies par la présence de poussées cliniques et/ou de nouvelles lésions à l'IRM, et de formes primaires progressives « non actives » en l'absence de ces critères, permettant ainsi une classification basée non plus sur la seule clinique, mais aussi sur des critères radiologiques (21).

## **D. Traitements**

Cette dichotomie entre les formes primaires progressives actives et non actives a ensuite pu être utilisée dans les études cliniques, et a pris toute son importance lorsque le premier traitement ayant enfin prouvé son efficacité dans les SEP-PP a vu le jour en 2017 : l'Ocrélizumab (22). En effet, cet anticorps monoclonal est à ce jour indiqué dans les formes progressives actives, après des années d'essais thérapeutiques négatifs dans ce domaine (23)(24)(25). Jusqu'à présent, les traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs ayant fait leurs preuves dans d'autres pathologies étaient classiquement utilisés, tels que le méthotrexate, la mitoxantrone, l'azathioprine, le cyclophosphamide, l'interféron bêta, ou encore le mycophénolate mofétil. La biotine, dont le mécanisme d'action n'est pas parfaitement élucidé, est considéré comme un traitement neuroprotecteur qui a longtemps eu une place de choix parmi les traitements des SEP progressives, et une étude récente a montré un effet significatif sur la progression de la maladie quand utilisée à hautes doses (26).

## **E. Évolution et pronostic**

De manière générale, la SEP évolue en deux phases (27) : la première principalement sous-tendue par les phénomènes inflammatoires, avec une progression plus ou moins rapide selon les formes, et la seconde majoritairement déterminée par les phénomènes de dégénérescence neuronale, de progression plus lente et souvent infra-clinique.

Plusieurs études sur l'histoire naturelle des SEP-PP (5) (20) (28) (29) ont été publiées et montrent un grand degré d'hétérogénéité dans la durée entre le début de la maladie et le passage à Expanded Disability Status Scale (EDSS) 4 (avec une médiane entre 5 et 8,1 ans) et EDSS 6 (avec une médiane entre 7,1 et 14 ans). Le handicap neurologique est en effet établi par cette échelle clinique, qui est basée sur l'examen neurologique du patient et ses capacités de marche. Le score va de 0 (aucune anomalie neurologique) à 10 (décès par la sclérose en plaques). Les scores de 4 (limitation de la marche mais capacité de marcher sans aide plus de 500 m) et 6 (capacité de marcher avec une aide unilatérale limitée à 100 m) sont souvent utilisés comme critères de jugement dans les études, car faciles à établir et témoignant d'un impact clinique notable (30).

Établir des marqueurs pronostiques de l'évolution du handicap des SEP-PP serait tout particulièrement utile pour identifier les patients à haut risque de progression à court terme, et ainsi proposer des thérapeutiques plus agressives maintenant disponibles. D'après certaines d'études (5)(30) (31), il semblerait qu'un âge élevé au début de la maladie et le sexe masculin soient des marqueurs de mauvais pronostic, ainsi que le type de symptômes initiaux (symptômes sensitifs de meilleur pronostic). Cependant, ces données sont hétérogènes et manquent de confirmation. Ainsi, aucun marqueur pronostic clair n'a été identifié à ce jour.

L'objectif de cette étude est d'analyser les éventuels marqueurs pronostiques de l'évolution du handicap chez les patients atteints de SEP-PP, grâce à une analyse de la base de données nationale française des SEP en région Nord-Ouest.

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Patients et collection des données**

Il s'agit d'une étude analytique observationnelle de cohorte rétrospective.

Les données des patients atteints de SEP-PP de la région Normande (CHU de Caen et Rouen) et de la région Nord (CHU de Lille), contenues dans le registre

standardized European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS), ont été extraites en décembre 2018. Cette base de données a été mise en place en 2004 dans ces régions, date à laquelle toutes les données historiques (date du début des signes, poussées cliniques, handicap) qui avaient été obtenues lors de la première visite de chaque patient, ainsi que l'ensemble des données de suivi collectées depuis, ont été intégrées au registre. Après cette date, la base de données EDMUS a été régulièrement mise à jour avec les données de suivi prospectives des patients déjà connus, remplies à chaque consultation, et l'inclusion des nouveaux patients adressés pour suivi. Ces données comportent les informations suivantes : des données démographiques et d'identification, les antécédents médicaux, l'évolution de la SEP (premier événement, poussées, scores EDSS) et les traitements. L'ensemble des patients de la base a signé un consentement autorisant l'utilisation de leurs données personnelles à des fins de recherche.

## **B. Définition des cas**

En décembre 2018, nous avons extrait les données d'un total de 558 patients atteints de SEP-PP, selon les critères de Poser (32) et Mc Donald 2010 (33). La date du premier événement rapporté était considérée comme marquant la date de début de la maladie. Une poussée était définie comme l'occurrence, la récurrence ou l'aggravation de symptômes neurologiques déficitaires durant au moins 24h et se stabilisant, ou s'amendant en récupération partielle ou complète (8). Le phénotype de la maladie était considéré soit comme progressive inactive, en l'absence de poussées cliniques, soit comme progressive active, en présence d'au moins une poussée clinique.

## **C. Évaluation clinique**

Le handicap était défini grâce à la Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (34). La plupart des patients présentant une aggravation insidieuse du handicap, et l'errance diagnostique retardant l'établissement du diagnostic, le score EDSS au diagnostic de la maladie est souvent déjà élevé. Notre critère d'évaluation principal était la durée entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 6, défini

comme la nécessité d'une aide unilatérale pour marcher 100 mètres, plus pertinent dans cette forme de maladie que l'EDSS 4, souvent utilisé dans les études sur les formes RR.

## **D. Facteurs pronostiques**

Les caractéristiques suivantes ont été considérées comme des potentiels facteurs pronostiques évolutifs du handicap : âge au début de la maladie, genre, durée d'évolution de la maladie au diagnostic, forme progressive active ou inactive sur la présence de poussées, EDSS au diagnostic, traitement immunomodulateur (Interférons, Diméthylfumarate, Tériflunomide, Glatiramer acétate, Fingolimod, Natalizumab) ou immunosuppresseur (Cyclophosphamide, Méthotrexate, Azathioprine, Mitoxantrone, Mycophénolate Mofétil, Rituximab, Alemtuzumab, Ocrélizumab) ou autre (Biotine, Corticoïdes, Immunoglobulines intraveineuses, Allogreffe de cellules souches) durant au moins 3 ans.

## **E. Analyses statistiques**

Dans un premier temps, nous avons comparé les caractéristiques de nos deux populations de formes progressives actives et inactives à l'aide du test t de Student pour les variables quantitatives et du test du  $\chi^2$  pour les variables qualitatives.

Dans un second temps, nous avons effectué des analyses de survie à l'aide de la méthode de Kaplan Meier, avec comparaison par test de Log-Rank pour les analyses univariées, et ajustement sur les facteurs confondants par modèle de Cox. L'événement étudié était le passage à un EDSS 6. Enfin nous avons effectué des analyses de corrélation de Pearson pour les variables quantitatives étudiées.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp).

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques de la population

Sur les 558 patients éligibles, 49 ont été exclus par absence de score EDSS renseigné.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des 509 patients inclus sont présentées dans les Tableaux 1 et 2. L'âge moyen au début de la maladie était de  $41,9 \pm 10,9$  ans, le nombre de femmes était de 274 soit 53,8%, et l'EDSS moyen au diagnostic était de  $5,1 \pm 1,89$ . Sur l'ensemble, 217 patients présentaient une forme avec poussée soit 42,6%. Le délai moyen de passage à l'EDSS 6 était de  $9,64 \pm 8,84$  ans après le début de la maladie, pour un total de 371 patients (73%) l'ayant atteint. Concernant les traitements, 348 (68,3 %) patients avaient reçu un traitement.

En comparant les groupes de formes active et inactive (avec et sans poussées cliniques), il est apparu que les patients avec une forme active étaient plus jeunes au diagnostic que les patients sans poussées (respectivement  $39,2 \pm 10,5$  ans et  $43,8 \pm 10,8$  ans,  $p < 0,001$ ), et la durée de la maladie au diagnostic était plus courte chez ces patients que chez les autres (respectivement  $8,8 \pm 7,9$  ans et  $10,5 \pm 9,3$  ans,  $p = 0,038$ ). A l'inverse, leur durée de suivi était plus longue (respectivement  $6,4 \pm 5,7$  ans et  $3,5 \pm 3,9$  ans,  $p < 0,001$ ).

Les données concernant les traitements sont résumées dans la Figure 1. 156 patients (30,6 %) avaient reçu un traitement immunosuppresseur plus de 3 ans, et 40 (7,9 %) un traitement immunomodulateur plus de 3 ans. Parmi les traitements immunosuppresseurs, le cyclophosphamide était le plus fréquemment donné (60 patients), suivi par le méthotrexate (55 patients), l'azathioprine (51 patients), et le mycophénolate mofétil (28 patients). 10 patients avaient bénéficié du plus récent ocrélizumab, 5 du rituximab, et 6 de la mithoxantrone. Les interférons représentaient les traitements immunomodulateurs les plus administrés (59 patients), tandis que 24 patients étaient traités par corticostéroïdes. Les autres traitements immunomodulateurs habituellement donnés dans les SEP RR, tels que le diméthyle fumarate, le tériflunomide, le glatiramer acétate, le fingolimod et le natalizumab, étaient

quant à eux beaucoup moins représentés (respectivement 2, 1, 10, 11 et 2 patients). A noter qu'un patient avait bénéficié d'une greffe de cellules souches autologues.

La proportion de patients traités était significativement plus importante dans le groupe avec poussées que dans le groupe sans poussées (174 patients (80,6%) versus 173 patients (59,2%)  $p < 0,001$ ). Les patients avec forme active avaient reçu en priorité un immunosuppresseur (c'est à dire que le traitement le plus longuement administré pour chaque patient était un immunosuppresseur ; 91 patients (41,9%) versus 65 (22,3%),  $p < 0,001$ ), mais étaient aussi plus susceptibles d'être traités par un traitement immunomodulateur plus de 3 ans (28 patients (12,9%) contre 12 (4,1%),  $p < 0,001$ ).

Si l'on comparait les patients traités, l'EDSS moyen au diagnostic n'étaient pas différents entre les deux groupes ( $5,101 \pm 1,848$  dans le groupe traité, versus  $5,186 \pm 1,978$ ,  $p = 0,634$ ), cependant chez les patients traités par immunosuppresseur, l'EDSS au diagnostic significativement plus bas que chez les autres (EDSS moyen à  $4,798 \pm 1,860$ , versus  $5,273 \pm 1,886$ ,  $p = 0,009$ ).

Enfin, sur le plan géographique, la répartition des patients et la prévalence calculée de la SEP-PP dans chaque département concerné par cette étude sont résumés dans le Tableau 4. Nous retrouvons, pour certains départements, une prévalence proche de celle observée à l'échelle nationale et internationale (estimée à 15-20/100 000 hab).

<b>Caractéristiques de la population</b>	<b>N = 509</b>
<b>Age au début de la maladie - an.</b>	
moyenne ± écart-type	41,9 ± 10,9
médiane (min - max)	42 (13 - 68)
<b>Femmes - nombre (%)</b>	274 (53,8 %)
<b>EDSS au diagnostic – moyenne ± écart-type</b>	5,1 ± 1,89
<b>Durée de la maladie au diagnostic – an.</b>	9,77 ± 8,76
<b>Formes avec poussées - nombre (%)</b>	217 (42,6 %)
<b>Durée de suivi – an.</b>	4,71 ± 4,99
<b>Passage EDSS6 - nombre (%)</b>	371 (73%)
<b>Délai passage EDSS6 – an.</b>	9,64 ± 8,84
<b>Décès – nombre (%)</b>	41 (8,1%)
<b>Patients traités – nombre (%)</b>	348 (68,3 %)
<b>Durée totale de traitement par patient – an.</b>	
moyenne ± écart-type	5,1 ± 6,4
<b>Traitement IM</b>	0,8 ± 2,8
<b>Traitement IS</b>	3,4 ± 5,4
<b>Traitement autre</b>	0,9 ± 2,5
<b>Traitement IM &gt; 3 ans – nombre (%) *</b>	40 (7,9 %)
<b>Traitement IS &gt; 3 ans – nombre (%)</b>	156 (30,6 %)
<b>Traitement autre &gt; 3 ans – nombre (%)</b>	45 (8,8 %)

Tableau 1. Caractéristiques de la population. \* Traitement immunomodulateur donné durant au moins 3 ans consécutifs. IM : immunomodulateur. IS : immunosuppresseur.

	Sans poussée (N = 292)	Avec poussées (N = 217)	p
<b>Age au début de la maladie</b> , an – moy ± écart-type	43,8 ± 10,8	39,2 ± 10,5	< 0,001
<b>EDSS au début de la maladie</b> – moy ± écart-type	5,2 ± 2,1	4,9 ± 1,6	
<b>Durée de la maladie au diagnostic</b> , an. – moy ± écart-type	10,5 ± 9,3	8,8 ± 7,9	p = 0,038
<b>Durée de suivi</b> , an. – moy ± écart-type	3,5 ± 3,9	6,4 ± 5,7	< 0,001
<b>Passage EDSS6</b> - nombre (%)	206 (70,5%)	165 (76%)	
<b>Délais passage EDSS6</b> , an. – moy ± écart-type	10,2 ± 9,4	8,9 ± 7,9	
<b>Patients traités</b> - nombre (%)	173 (59,2%)	174 (80,6%)	< 0,001
<b>Traitement IM &gt; 3 ans</b> - nombre (%)	12 (4,1%)	28 (12,9%)	< 0,001
<b>Traitement IS &gt; 3 ans</b> - nombre (%)	65 (22,3%)	91 (41,9%)	< 0,001
<b>Traitement IM le plus donné</b> - nombre (%)	20 (6,8%)	35 (16,1%)	p = 0,001
<b>Traitement IS le plus donné</b> - nombre (%)	108 (37%)	107 (49,3%)	p = 0,005

Tableau 2. Caractéristiques de la population selon la présence ou l'absence de poussées. IM : immunomodulateur. IS : immunosuppresseur. Traitement le plus donné : type de traitement dont la durée d'administration était la plus longue pour chaque patient.

Département	Nombre	Population totale	Prévalence (/100 000 hab)
Calvados	157	692 663	22,67
Manche	81	494 827	16,37
Orne	46	281 852	16,32
Eure	17	605 612	2,81
Seine-Maritime	27	1 251 613	2,16
Nord	83	2 597 774	3,20
Pas-de-Calais	55	1 467 068	3,75
Autre département	43		

Tableau 3. Caractéristiques démographiques de la population.

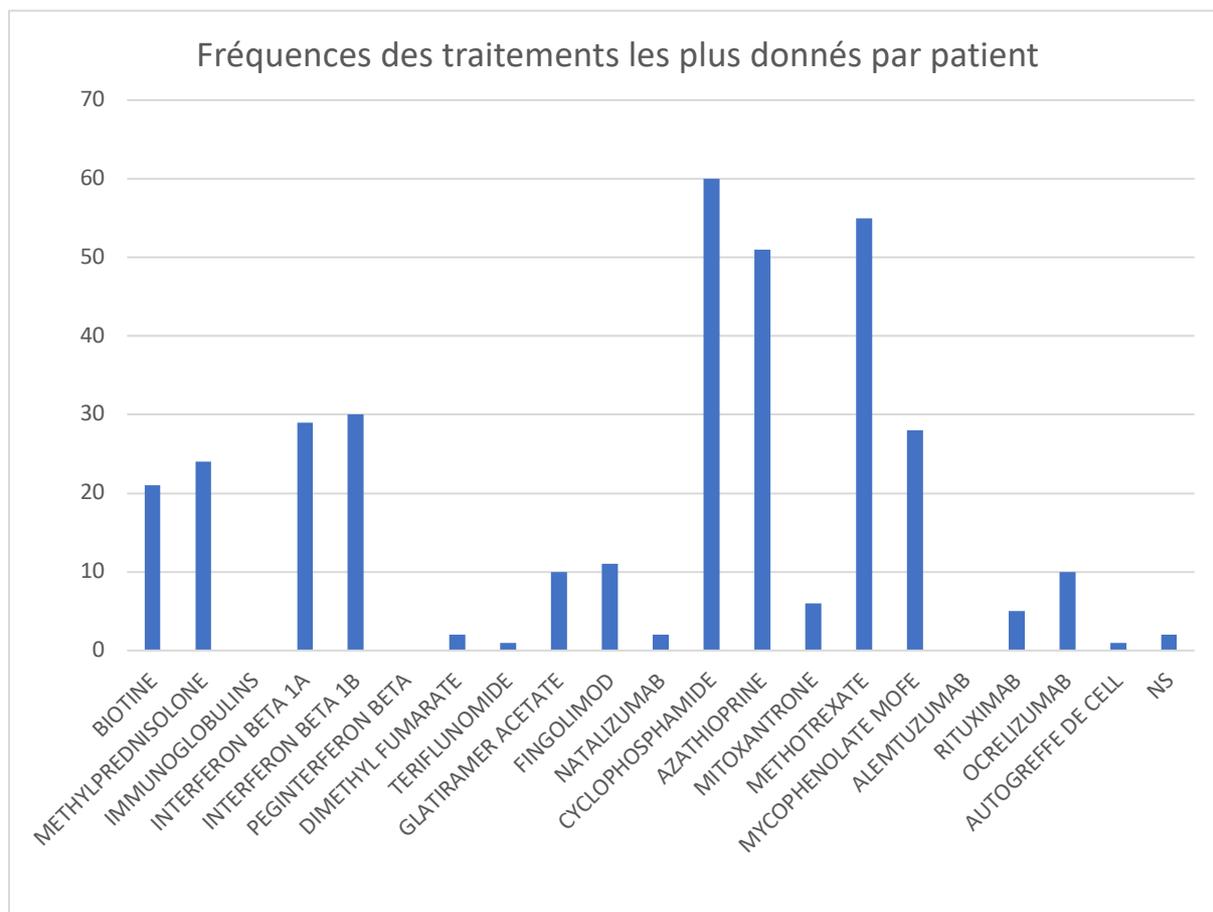


Figure 1. Fréquence des traitements les plus donnés par patient. Il s'agit de la fréquence totale de chaque traitement lorsqu'il représentait le traitement le plus longuement donné pour chaque patient.

## B. Analyses de survie

Sur l'ensemble des 509 patients, 371 (73%) avaient atteint le critère principal de passage à un score EDSS 6, et le délai moyen de passage à l'EDSS 6 était de 9,64 ± 8,84 ans.

Dans le groupe avec poussées, le délai de passage à l'EDSS 6 était significativement plus court que dans le groupe sans poussées (médiane de 10 ans, IC95% [8,684 – 11,316], versus 13 ans, IC95% [11,367 – 14,633], p = 0,005). Dans le groupe traité, le délai de passage à l'EDSS 6 semblait plus court que dans le groupe non traité, cependant le résultat n'était plus statistiquement significatif après la

correction par Modèle de Cox sur l'âge, le sexe, le centre, le type de traitement et la durée de traitement (médiane de 10 ans, IC95%[8,872 – 11,128], versus 16 ans, IC95%[13,859 – 18,141],  $p = 0,879$ ). Ces résultats étaient de la même manière non significatifs après ajustement entre le groupe de patients traités plus de 3 ans par un immunosuppresseur et les autres (médiane 10 ans, IC95%[8,679 – 11,321], versus 12 ans, IC95%[10,067 – 13,933],  $p = 0,05$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon le genre des patients et selon leurs autres traitements (Tableau 4, Figure 2, Figure 3, Figure 4).

Une analyse de corrélation de Pearson a été faite pour identifier les potentiels facteurs de corrélation et leur impact sur le délai de passage à l'EDSS 6, qui retrouvait une corrélation négative entre l'âge au début de la maladie et le délai de passage à l'EDSS 6, et une corrélation positive pour la durée de la maladie et l'EDSS au diagnostic (Tableau 5).

<b>Variables</b>	<b>Délais de passage à l'EDSS 6 (années) n = 509</b> <b>Médianes estimées par méthode de Kaplan Meier</b>	<b>p*</b>
Sans poussées	13 (11,367 – 14,633)	p = 0,005
Avec poussées	10 (8,684 – 11,316)	
Sexe féminin	12 (10,156 – 13,844)	p = 0,302
Sexe masculin	10 (8,042 – 11,598)	
Traités	10 (8,872 – 11,128)	p = 0,879
Non traités	16 (13,859 – 18,141)	
Traitement IS **		
Oui	10 (8,679 – 11,321)	p = 0,05
Non	12 (10,067 – 13,933)	
Traitement IM ***		
Oui	10 (6,056 – 13,944)	p = 0,469
Non	11 (9,572 – 12,428)	

Tableau 4. Estimations par méthode de Kaplan Meier des délais de passage à l'EDSS 6. \*Comparaison par test du Log Rank et correction par modèle de Cox. \*\*Traitement par un immunosuppresseur au moins 3 ans. \*\*\*Traitement par un immunomodulateur au moins 3 ans.

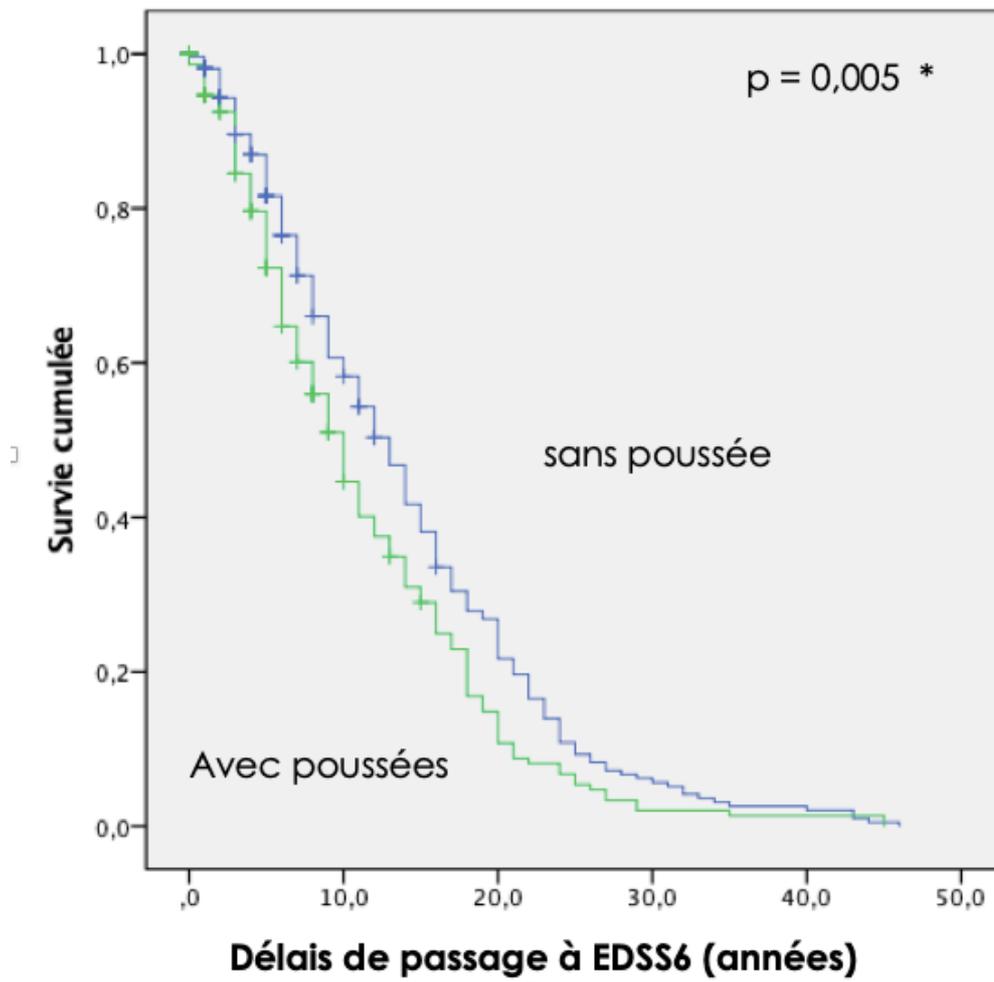


Figure 2. Estimation du délai de passage à un EDSS 6 par méthode de Kaplan Meier, selon la présence ou l'absence de poussée. \*Correction par modèle de Cox.

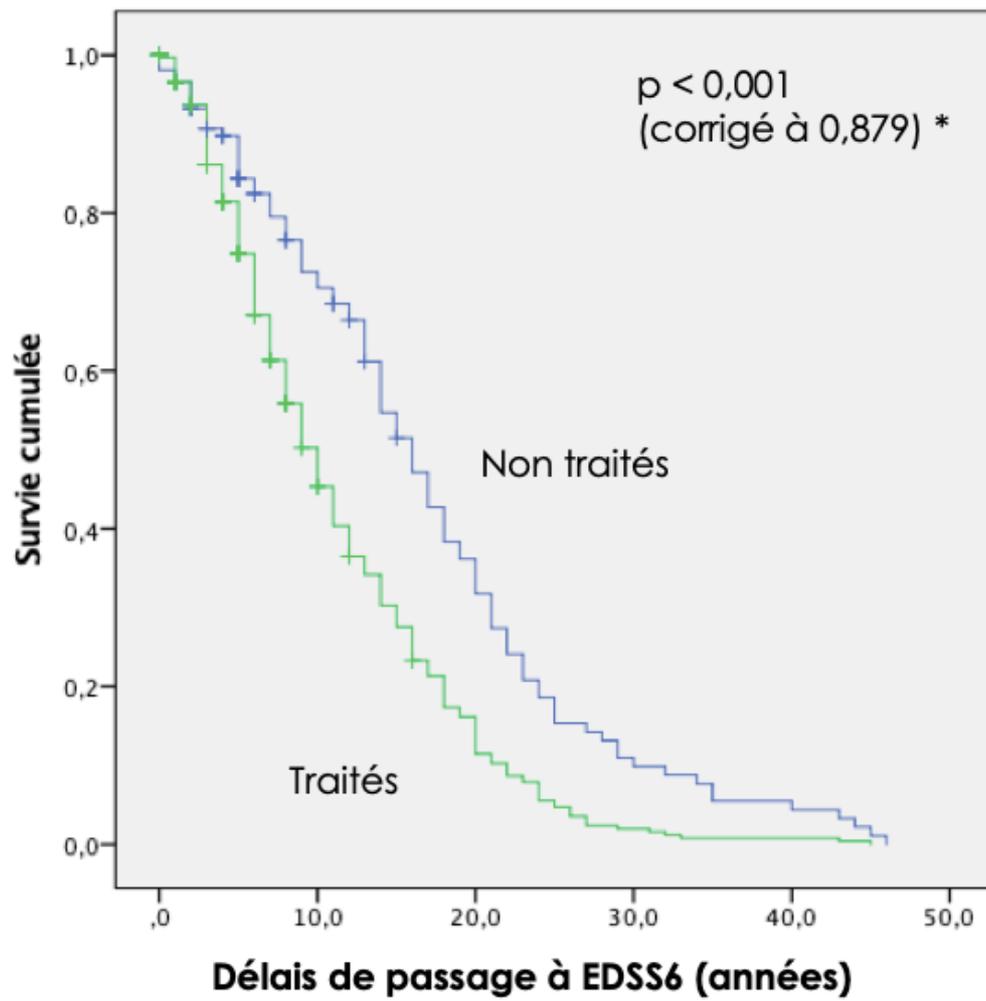


Figure 3. Estimation du délai de passage à un EDSS 6 par méthode de Kaplan Meier, selon la présence ou l'absence de traitement. \*Correction par modèle de Cox.

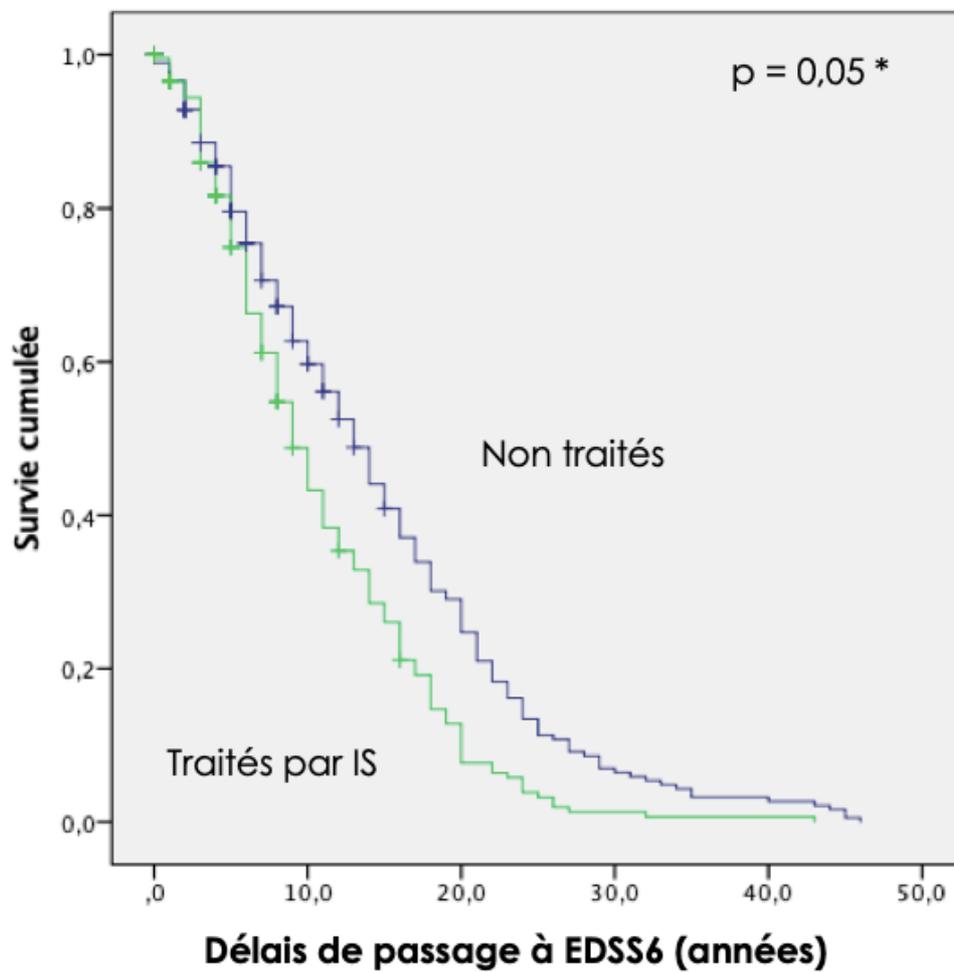


Figure 4. Estimation du délai de passage à un EDSS 6 par méthode de Kaplan Meier, selon la présence ou l'absence de traitement immunosuppresseur. \*Correction par modèle de Cox. IS: traitement immunosuppresseur.

	Coefficient de corrélation du délai de passage à l'EDSS 6	p
Age au début de la maladie	- 0,392	< 0,001
Durée de la maladie au diagnostic	0,835	< 0,001
EDSS au diagnostic	0,239	< 0,001

Tableau 5. Coefficients de corrélation de Pearson sur le délai de passage à l'EDSS 6.

## IV. Discussion

Dans cette étude, les caractéristiques de la population étaient similaires à celles de la littérature, avec un âge moyen au diagnostic de 42 ans, un sexe ratio proche de 1 avec 54% de femmes, et un EDSS moyen au diagnostic de 5.

Nous avons mis en évidence le rôle pronostique de la présence de poussées dans l'évolution du handicap des SEP-PP, avec un passage plus rapide à un EDSS 6 pour les patients atteints de formes cliniquement actives. Il paraît cohérent que les poussées aggravent le handicap car elles sont à l'origine d'une aggravation rapide du score EDSS, dont une partie sera certes réversible, mais une autre peut être à l'origine de séquelles, et dès lors d'une accumulation du handicap irréversible. De plus, elles témoignent de la persistance d'une activité inflammatoire, dont la présence, notamment au niveau méningé, est associée à une progression plus sévère de la maladie (35). Les traitements anti-CD20 comme l'Ocrélizumab, ayant prouvé son efficacité dans de tels cas, ciblent justement cette inflammation, et sont actuellement indiqués dans les cas de SEP actives. Par ailleurs, un âge élevé au début de la maladie était un facteur pronostique négatif de progression du handicap, c'est à dire que les patients débutant leur maladie plus âgés étaient les plus sévères. A l'inverse, la durée de la maladie au diagnostic ainsi que l'EDSS au diagnostic étaient des facteurs pronostiques positifs. Autrement dit, plus les patients étaient diagnostiqués tard dans le cours de leur maladie, et, plus l'EDSS au diagnostic était élevé, plus l'évolution était lente. Ceci semble en accord avec les courbes d'évolution du handicap des différentes études d'histoire naturelle des SEP-PP (4), plus raides en début de maladie, avec une tendance à progresser plus lentement ensuite, et semble simplement symptomatique d'un suivi plus tardif dans le cours naturel de la maladie.

Dans les précédentes études, un âge élevé au début de la maladie avait aussi été retrouvé comme facteur pronostique défavorable (29), avec la nuance néanmoins dans la cohorte de British Columbia que les patients plus jeunes présentaient une évolution plus lente avec un délai d'atteinte d'EDSS 6 plus long, mais un âge plus jeune à EDSS 6 (36). De même, la présence de poussées (37), le sexe masculin, une plus courte durée d'évolution au diagnostic (38) (39), ainsi qu'un EDSS plus bas au diagnostic (40) avaient été associés à une évolution plus sévère. D'autre part, le mode de début était un élément prédictif de l'évolution du handicap, avec une atteinte initiale

poly focale de mauvais pronostic (4), et des symptômes inauguraux de type sensitifs de meilleur pronostic (36), ce que nous n'avons pu étudier dans cette cohorte par manque de données. Cependant les études ne sont pas unanimes et l'étude de Stellman rassemblant 597 patients de deux cohortes rétrospectives de SEP-PP n'a pas confirmé les facteurs pronostiques étudiés qu'étaient le genre, l'âge au début de la maladie, le type de symptômes inauguraux, ou la variation de l'EDSS au début de la maladie (41). De même, la présence de poussées n'était pas statistiquement associée à la progression du handicap dans les cohortes de Lyon et London Ontario (31) (3). Néanmoins, une étude internationale multicentrique récente (42) a utilisé un modèle statistique permettant de détecter trois sous-groupes de trajectoires de progression du handicap (léger, modéré, sévère) chez des patients atteints de SEP-PP. Il en est ressorti que les patients avec le pronostic le plus sévère présentaient le plus de poussées, et que la présence de poussées était un facteur pronostique négatif chez les patients non traités ; de plus la durée de la maladie au diagnostic et la progression de l'EDSS au début du suivi étaient aussi des facteurs pronostiques majeurs.

Nous n'avons pu étudier le rôle des données de l'imagerie par manque de données, mais qui, associée aux données cliniques, a montré toute son importance dans l'évaluation pronostique de progression du handicap (40). Il est possible que la progression soit influencée par encore d'autres facteurs non étudiés ici, tels que des contributions génétiques ou des variations environnementales.

Il existe donc une très grande hétérogénéité dans l'accumulation du handicap chez ces patients atteints de SEP-PP, et l'identification plus précoce de ceux présentant une évolution plus sévère est importante, surtout depuis la récente démonstration de traitements efficaces pour cette forme plus rare de la maladie (22), bouleversant le scénario clinique des patients. Être capable d'identifier les patients à risque de progression rapide pourrait faciliter la décision thérapeutique et ainsi réduire les coûts.

Notre étude a permis d'identifier certains de ces facteurs pronostiques, cependant la littérature à ce sujet contient beaucoup de contre-exemples, et cette étude n'est pas sans limites : en effet nous avons utilisé une base de données de suivi des patients dans laquelle certaines données sont souvent manquantes comme l'imagerie, et qui présente un biais d'information, notamment concernant les données cliniques précédant la mise en place de la base, ainsi que les données cliniques

précédant le suivi médical. Enfin les patients étudiés sont ceux suivis en centre hospitalo-universitaire, excluant une partie des patients suivis en ville, probablement moins sévères, et constituant un possible biais de recrutement.

Ainsi, pour pouvoir justement conseiller individuellement les patients atteints de SEP-PP, de futures études sont nécessaires, qui devraient inclure un plus grand nombre de patient notamment des patients au stade le plus précoce de leur maladie, et étendre les critères de mesure en combinant des critères cliniques et radiologiques.

## Bibliographie

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17(2):210–218.
2. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2016 Oct 29;aww258.
3. Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003 Feb;206(2):153–5.
4. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 1999 Apr;122 ( Pt 4):625–39.
5. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology.* 2005;65(12):1919–1923.
6. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2016 Nov;34(4):919–39.
7. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology.* 2008 Jul 8;71(2):129–35.
8. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):907–11.
9. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review. *NeuroToxicology.* 2017 Jul;61:189–212.
10. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, Briggs F, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2006 Sep 15;15(18):2813–24.
11. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol Scand.* 2015 Jul;132:46–55.
12. Kimball SM, Ursell MR, O’connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis—. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):645–651.
13. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D

in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 May 1;132(5):1146–60.

14. Ascherio A, Munger KL. Epstein–Barr Virus Infection and Multiple Sclerosis: A Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010 Sep;5(3):271–7.

15. Munger K, Levin L, O’Reilly E, Falk K, Ascherio A. Anti-Epstein–Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler J*. 2011 Oct;17(10):1185–93.

16. Yea C, Tellier R, Chong P, Westmacott G, Marrie RA, Bar-Or A, et al. Epstein-Barr virus in oral shedding of children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(16):1392–1399.

17. Farrell RA, Antony D, Wall GR, Clark DA, Fisniku L, Swanton J, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology*. 2009;73(1):32–38.

18. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Jun 1;128(6):1461–5.

19. Javizian O, Metz LM, Deighton S, Koch MW. Smoking does not influence disability accumulation in primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017 Apr;24(4):624–30.

20. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(3):606–616.

21. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.

22. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.

23. Wolinsky JS, Narayana PA, O’Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61(1):14–24.

24. Hawker K, O’Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460–71.

25. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016 Mar;387(10023):1075–84.

26. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler J*. 2016;22(13):1719–1731.
27. 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*. 2010 Jul 1;133(7):1900–13.
28. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, for the LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15(9):916–21.
29. Harding KE, Wardle M, Moore P, Tomassini V, Pickersgill T, Ben-Shlomo Y, et al. Modelling the natural history of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):13–9.
30. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430–1438.
31. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar 1;129(3):584–94.
32. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227–31.
33. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
34. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov 1;33(11):1444–1444.
35. Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2012 Oct;135(10):2925–37.
36. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1996–2002.
37. Paz Soldan MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jan 6;84(1):81–8.
38. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M, et al. Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: A 10-year multicenter

study. *Ann Neurol.* 2008 Jun;63(6):790–3.

39. Sastre-Garriga J TA. Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology*; 2005 Aug 23;65(4):633-5.

40. Rocca MA, Sormani MP, Rovaris M, Caputo D, Ghezzi A, Montanari E, et al. Long-term disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a 15-year study. *Brain.* 2017 Nov 1;140(11):2814–9.

41. Stellmann J-P, Neuhaus A, Lederer C, Daumer M, Heesen C. Validating Predictors of Disease Progression in a Large Cohort of Primary-Progressive Multiple Sclerosis Based on a Systematic Literature Review. Villoslada P, editor. *PLoS ONE.* 2014 Mar 20;9(3):e92761.

42. Signori A, Izquierdo G, Lugaresi A, Hupperts R, Grand'Maison F, Sola P, et al. Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis. *Mult Scler J.* 2018;24(5):642–652.

« 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

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a vertical stroke on the right side, enclosed within a thin rectangular border.

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 : RAY ALICE

TITRE DE LA THESE :

Étude des facteurs pronostiques de l'évolution du handicap chez les patients atteints de Sclérose en Plaques Primaire Progressive dans la région Nord-Ouest

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

**Introduction :** La sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) est la forme la plus rare de cette maladie, mais aussi celle présentant le plus sombre pronostic, avec à ce jour peu de traitements efficaces. Les facteurs pouvant jouer sur le cours de son évolution sont encore mal connus.

**Objectif :** Étudier les facteurs pronostiques de l'évolution du handicap chez les patients atteints de SEP-PP de la région Nord-Ouest de la France.

**Matériel et méthodes :** La base de données européenne EDMUS a été utilisée pour extraire les données des patients des centres de Lille, Rouen, et Caen, afin d'identifier les facteurs pronostiques du délai de passage à l'EDSS 6 par méthode de Kaplan Meier.

**Résultats :** 509 patients ont été inclus, présentant un âge moyen au diagnostic de 42 ans, 54% de femmes, et un EDSS moyen au diagnostic de 5.1. La présence de poussées cliniques était associée à un plus court délai de passage à l'EDSS 6 ( $p = 0,005$ ). Les coefficients de corrélation de Pearson entre ce délai et l'âge au début de la maladie, la durée d'évolution au diagnostic, et l'EDSS au diagnostic étaient fortement significatifs ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion :** La présence de poussées cliniques, un âge élevé au début de la maladie, une courte durée d'évolution au moment du diagnostic ainsi qu'un EDSS bas au diagnostic sont les principaux facteurs de mauvais pronostic identifiés chez les patients atteints de SEP-PP dans cette étude. Des études comprenant de plus grands effectifs et incluant les données de l'imagerie sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

MOTS CLES :

Sclérose en plaques, Primaire progressive, Facteurs pronostiques, Handicap, EDSS.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Disease progression predictors of primary progressive multiple sclerosis patients in North-Western France

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

**Background:** Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) is the rarest form of this disease, but also the most severe one. Nowadays, few treatments have proven their efficiency, and the potential disease progression predictors are not well known.

**Objective:** To study the disease progression predictors of PPMS patients in North-Western France.

**Methods:** The European database EDMUS was used to extract patient's personal data of Lille, Rouen and Caen centers, in order to identify the predictors of time from disease onset to EDSS 6 with the Kaplan Meier method.

**Results:** 509 patients were included, with a mean age at disease onset of 42 years, 54% of women, and a mean EDSS at diagnosis of 5.1. The presence of clinical relapses was associated with a shorter time to EDSS 6 ( $p = 0.005$ ). The Pearson correlation coefficients between this time to EDSS 6 and the age at disease onset, the disease duration at diagnosis, and the EDSS at diagnosis were strongly significant ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The presence of clinical relapses, a higher age at disease onset, a shorter disease duration at diagnosis, and a lower EDSS at diagnosis were the main disease progression predictors of PPMS patients in this study. More studies are needed to confirm these results, with a larger number of patients, and with the inclusion of radiological data.

KEY WORDS :

Multiple sclerosis, Primary progressive, Predictors, Disease progression, EDSS.