

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

DS : déviation standard (ou écart-type)

EDSS: expanded disability status scale

SEP : sclérose en plaques

SEP RR : SEP rémittente

SEP PP : SEP progressive primaire

SEP SP : SEP secondairement progressive

SNC : système nerveux central

# **PLAN**

**INTRODUCTION**

**MATERIELS ET METHODES**

**RESULTATS**

**DISCUSSION**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES TABLEAUX**

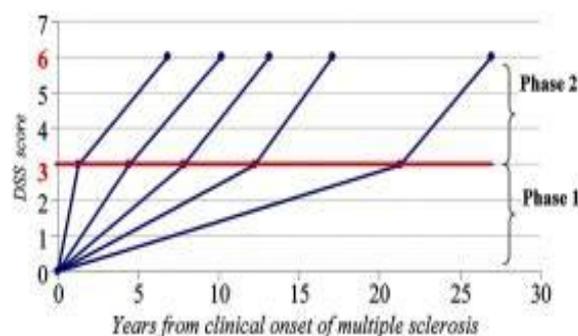
**LISTE DES FIGURES**

**TABLE DES MATIERES**

## INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central, qui débute généralement chez les adultes jeunes vers la troisième décennie (1). L'histoire naturelle de la sclérose en plaques commence à être bien connue grâce aux différentes études réalisées au Canada (2) et en Europe (3) et particulièrement en France avec la cohorte lyonnaise (4-7), celle de Lorraine (8-10) et celle de Rennes (11-13). Ces différentes études ont permis de montrer que la sclérose en plaques est une seule et même maladie avec des phénotypes cliniques différents qui évolue en deux parties bien distinctes quel que soit le type de sclérose en plaques, progressive primaire ou rémittente puis secondairement progressive (figure 1) (13). Il existe une première phase de durée variable avec une influence de certains facteurs et, à partir d'un certain seuil de handicap (EDSS 3 ou 4 selon les cohortes) une seconde phase de durée constante indépendante de l'évolution de la première phase ou de facteurs prédictifs (14). La forme secondairement progressive peut donc être considérée comme une forme vieillie de la forme rémittente avec des similitudes comme un âge de début identique (4, 15). Le taux de conversion de la forme rémittente vers la forme secondairement progressive est de 2,5 à 3% par an (4, 5). À partir de la conversion, on retrouve des similitudes entre les deux formes progressives (4).

**Figure 1 : Evolution du handicap fonctionnel en deux étapes (13)**



Il n'existe à l'heure actuelle que peu d'études portant sur les patients atteints d'une SEP à un âge avancé ; et pourtant ces patients sont de plus en plus nombreux grâce aux progrès médicaux. Des études récentes montrent que la durée de vie des patients atteints d'une SEP serait raccourcie de 6 ans par rapport à la population générale (16, 17). Une étude menée au Canada montre que la survie est meilleure chez les patients ayant eu un diagnostic

tardif de SEP après 50 ans, et que les formes rémittentes auraient une durée de survie plus élevée que les SEP progressives à compter du début de la maladie sans que cela ne joue sur l'âge de décès (16). Une étude Rennaise retrouve elle comme facteurs de mauvais pronostic de survie à long terme : le sexe masculin, les formes progressives, un nombre de poussées élevé les deux premières années et un début plurifocal (12). On ne sait donc que peu de choses sur ces patients ; néanmoins les études de Minden et al et Klewer et al ont montré que les patients de plus de 75 ans avaient un mauvais pronostic à court terme avec des comorbidités importantes notamment un syndrome dépressif qui s'associait à la détérioration cognitive en rapport avec la maladie (18, 19). Dans l'étude de Minden qui compare les patients atteints d'une SEP avant et après 65 ans, on retrouvait comme facteurs prédictifs de handicap chez les personnes âgées : la durée de la maladie, un âge jeune au premier événement clinique, un âge actuel élevé (18). Cette même étude montrait que ces personnes âgées étaient plus handicapées que les jeunes mais qu'ils arrivaient encore à vivre à domicile dans 40% des cas avec des aides.

D'un point de vue anatomopathologique, l'hypothèse est que la sclérose en plaques n'est qu'une seule et même maladie dans laquelle deux phénomènes entrent en jeu. D'une part, une inflammation multifocale aiguë récurrente responsable des poussées cliniques et d'autre part, une neurodégénérescence globale responsable de la progression du handicap. L'importance des lésions axonales est corrélée avec le degré d'inflammation (20) au moins dans la forme récurrente. Ces deux phénomènes coexistent aux différents stades de la maladie (21, 22) mais leur rôle précis reste ambigu aux différents stades. Le processus dégénératif s'autonomiserait après la phase d'inflammation ce qui expliquerait l'évolution indépendante de la deuxième phase de la maladie et son évolution similaire selon les phénotypes cliniques (23). On retrouve des similitudes entre les formes progressives primaires et secondairement progressives notamment au niveau de l'inflammation (15). L'âge du patient peut quant à lui influencer le processus dégénératif avec un vieillissement du système nerveux central qui s'exprime par une moindre efficacité du système de réparation des lésions axonales et par des lésions dégénératives d'autres étiologies que la SEP. Le système nerveux central peut de plus présenter un vieillissement accéléré par l'inflammation multifocale chronique (5). Une des hypothèses proposées est que l'inflammation focale précoce pourrait être responsable du handicap durant une première phase de la maladie puis que la seconde phase dépendante de la

neurodégénérescence et de l'inflammation diffuse prendrait la suite, et ce de manière indépendante de l'inflammation focale. Lassman et al (22) ont regardé l'inflammation chez des patients atteints de SEP de différentes formes cliniques et à différents stades de la maladie. Ils ont montré que la neurodégénérescence était présente seulement dans le cerveau de patients ayant une inflammation chronique importante. De plus, ils ont montré qu'il existe des lésions axonales non seulement en cas d'inflammation aiguë et focale mais aussi lorsqu'il y a de la dégénérescence dans les formes progressives primaires et secondaires ; ils ont montré à partir de biopsies et d'autopsies de 67 patients atteints de SEP d'âge différent que l'intensité des lésions axonales dégénératives diminue avec l'âge parallèlement à une diminution du niveau d'activité inflammatoire et revenait au niveau des témoins après 76 ans. La neurodégénérescence revenait donc aussi au même niveau que des patients du même âge non atteint d'une SEP. Cette constatation neuropathologique pourrait avoir comme expression clinique un ralentissement de la progression du handicap passé un certain âge. Afin de tester cette hypothèse, nous avons prévu de comparer la progression de du handicap (via l'EDSS) des patients SEP après l'âge de 65 ans par rapport à des patients âgés de moins de 60 ans.

## **MATERIELS ET METHODES**

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective à la Clinique de la SEP du CHU Pontchaillou à Rennes. La Clinique de la SEP est le centre de référence de la sclérose en plaques de la région Bretagne et des régions limitrophes.

### **Description de la population étudiée**

Dans le sens d'une approche pragmatique, notre étude a été réalisée en trois analyses. Tous les patients ont été inclus à partir de la base de données EDMUS (24, 25) de la Clinique de la SEP de Rennes. La première analyse portait sur un petit groupe de patients de plus de 65 ans appariés à 4 témoins sur des scores EDSS choisis au hasard. La seconde analyse portait sur tous les patients de la base EDMUS de plus de 65 ans ayant au moins 2 scores EDSS analysables et sur des témoins de moins de 60 ans. La troisième sur la même population que la seconde avec des données dans la base EDMUS au moins 5 ans après leur diagnostique.

### Première analyse

Les patients de plus de 65 ans ont été appariés à quatre témoins de moins de 60 ans selon un score EDSS (26) choisi au hasard après l'âge de 65 ans et sur le délai entre les 2 mesures des EDSS considérées.

Les critères d'inclusion pour les patients étaient : un âge supérieur ou égal à 65 ans, avec une SEP confirmée depuis au moins cinq ans, ayant au moins deux mesures de l'EDSS à partir de 65 ans espacées d'au moins un an, et, dont les données sont présentes dans la base EDMUS.

Les critères d'inclusion des témoins appariés étaient : un âge inférieur à 60 ans, une SEP confirmée depuis au moins cinq ans, ayant au moins deux mesures de l'EDSS espacées d'au moins un an, et, dont les données sont présentes dans la base EDMUS.

L'appariement avait ainsi pour but de rendre les 2 groupes comparables sur le niveau du handicap initial et de la durée de suivi, afin de rendre plus aisée la comparaison de l'évolution du handicap sur cette période (c'est-à-dire niveau de handicap atteint à la fin de la période de suivi, sachant qu'ils sont partis du même score initial).

### Seconde analyse

Dans cette analyse, tous les patients âgés de plus de 65 ans au 1er janvier 2013 et dont les données étaient disponibles dans la base EDMUS avec au moins deux valeurs d'EDSS irréversibles renseignés ont été inclus. Le groupe témoin comprenait les patients de la base EDMUS de moins de 60 ans dont les données étaient disponibles avec également au moins deux valeurs d'EDSS irréversibles renseignés. Les 2 groupes n'étaient donc pas nécessairement comparables mais avaient l'avantage d'être de plus grand effectif.

### Troisième analyse

Sur la population complète de la seconde, on a réalisé une analyse descriptive exploratoire, on a sélectionné les patients qui avaient commencé leur maladie avant certains paliers d'âges choisis (20, 30, 40, 50, 60,65) et suivis au moins 5 ans après cet âge-ci.

## Méthodes

### Première analyse

Pour chaque patient, deux scores EDSS étaient sélectionnés au hasard dans ceux disponibles dans la base EDMUS après l'âge de 65 ans. Ils étaient espacés d'au moins un an. Les témoins étaient appariés aux patients sur la valeur du premier score EDSS selon un schéma 1 :4.

On relevait pour chaque patient :

- Le sexe
- L'âge du patient au début de la maladie
- La durée du suivi entre le début de la maladie et les dernières nouvelles rentrées dans la base
- L'âge du patient aux dernières nouvelles
- Deux scores EDSS au hasard espacés d'au moins un an ou plus.

Les variables étudiées étaient :

- Les différences démographiques des patients au début de la maladie
- La progression du handicap
  - o L'aggravation de l'EDSS dans le délai écoulé entre les deux scores EDSS choisi au hasard.
  - o Est considéré comme irréversible un EDSS stable contrôlé à au moins 6 mois d'une première mesure.
  - o Pour ce fait, il a été décidé de considérer comme une aggravation la prise de +1 point d'EDSS pour un score EDSS de base inférieur à 5.5 et la prise de 0.5 point d'EDSS pour un score initial supérieur ou égal à 5.5.

### Seconde analyse

Dans cette deuxième analyse, on relevait pour chaque patient :

- La durée du suivi du début de la maladie jusqu'aux dernières nouvelles rentrées dans la base
- L'âge au début de la maladie
- L'âge aux dernières nouvelles

- Le nombre d'années d'évolution de la SEP à la date des dernières nouvelles
- L'EDSS atteint à 65 ans pour les patients âgés de 65 ans ou plus
- Les seuils d'EDSS irréversibles atteints
- Le délai écoulé entre deux paliers d'EDSS irréversibles à partir de l'EDSS 3

Les variables étudiées étaient :

- Le pourcentage de patients à avoir atteints des seuils d'EDSS irréversibles
- Les délais passés à chaque palier d'EDSS irréversible.

### Troisième analyse

Dans cette analyse, on relevait :

- Le nombre de patients ayant eu leur diagnostic avant un des paliers d'âge choisis
- Le nombre de patients qui avaient atteint les différents paliers d'EDSS
- La durée moyenne restée à chaque niveau d'EDSS
- La durée depuis laquelle les patients étaient à ce niveau d'EDSS

Les variables étudiées étaient :

- La durée totale passée par les patients aux niveaux d'EDSS considérés à l'âge choisi
- La progression de l'EDSS à 5 ans
- Le pourcentage de patients qui progressaient dans les 5 ans à un niveau supérieur à celui atteint à l'âge choisi initialement

### **Critères de jugement**

Le critère de jugement principal pour la première analyse était le pourcentage de patients avec une augmentation du score EDSS.

Le critère de jugement principal pour la seconde et la troisième analyse était le délai passé à chaque palier d'EDSS.

## Analyse statistique

Les variables qualitatives et quantitatives ont été respectivement exprimées en nombre de patients (%), et moyenne +/- écart type (DS) ou médiane. Un test de Fisher's exact a été utilisé pour les comparaisons de pourcentages. Le seuil de significativité a été choisi à  $p < 0,05$ . La durée passée aux paliers d'EDSS a été déterminée en utilisant des courbes de survie de type Kaplan-Meier.

L'analyse statistique a été réalisée avec STATA 11.

## RESULTATS

### Première analyse

#### Description de la population étudiée

D'après l'extraction des données de la base EDMUS, 48 patients de plus de 65 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2013 répondaient à nos critères d'inclusion sur les 277 patients de plus de 65 ans de la base EDMUS. On leur a apparié 142 patients de moins de 60 ans. Un seul patient avait seulement 2 patients appariés en raison d'un manque de données disponibles. L'analyse porte donc sur un total de 190 patients (Tableau I)

**Tableau I : Caractéristiques démographiques des patients de la première analyse**

<b>Groupe</b>	<b>Patients &gt; 65 ans</b>	<b>Témoins &lt; 60 ans</b>	<b>p</b>
<b>Total</b>	48	142	
<b>Femmes</b>	38 (79,2%)	87 (61,3%)	0,034
<b>Hommes</b>	10 (20,8%)	55 (38,7%)	
<b>Sex ratio (F : H)</b>	3,8	1,6	
<b>Age moyen au début de la maladie (ans +/- DS)</b>	40,5 (12.6)	26,4 (7.3)	0,001
<b>Durée moyenne de suivi (ans +/- DS)</b>	31,0 (14.1)	21,0 (6.7)	0,001
<b>Âge aux dernières nouvelles (ans +/- DS)</b>	71,4 (4.1)	47,3 (7.8)	0,001

Les patients de plus de 65 ans inclus dans notre étude étaient comparables en termes de sex ratio, âge de début de la maladie à ceux de la base de données EDMUS non inclus en raison de manque de suivi après 65 ans (tableau II).

**Tableau II : Caractéristiques démographiques des patients de plus de 65 ans de la base EDMUS**

<b>Groupe</b>	<b>Patients inclus</b>	<b>Patients non inclus</b>	<b>p</b>
<b>Total</b>	48	229	
<b>Femmes</b>	38 (79,2%)	161 (70,3%)	0,289
<b>Hommes</b>	10 (20,8%)	68 (29,7%)	
<b>Sex ratio (F : H)</b>	3,8	2,4	
<b>Age moyen au début de la maladie (ans +/- DS)</b>	40,5 (12,6)	40,2 (10,9)	0,761
<b>Durée moyenne de suivi (ans +/- DS)</b>	31,0 (14,1)	19,7 (11,1)	0,001

#### Progression de l'EDSS

Le premier score EDSS moyen était de 5,9 +/- 1.5 DS avec une médiane à 6. Le deuxième score EDSS était en moyenne à 6,1 +/- 1.8 DS avec une médiane à 6,5. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur le premier score, les patients ayant été appariés dessus. Le délai moyen entre les deux scores EDSS était de 2,8 ans. Pour le deuxième score, la différence n'était pas significative avec un EDSS moyen à 6,2 +/- 1.7 DS chez les plus de 65 ans vs 6.0 +/- 1.9 DS chez les moins de 60 ans (p = 0,493).

Nous avons regardé dans ce délai si les patients progressaient en terme de handicap comme décrit dans les matériels et méthodes. Dans le groupe des patients de plus de 65 ans, 17 patients (35,4%) ont eu une progression de leur EDSS sur la période de suivi, versus 63 patients (44,4%) dans le groupe des moins de 60 ans. La différence en terme de progression n'était donc pas significative (p = 0,313) mais en faveur d'une moindre progression dans le groupe des patients âgés.

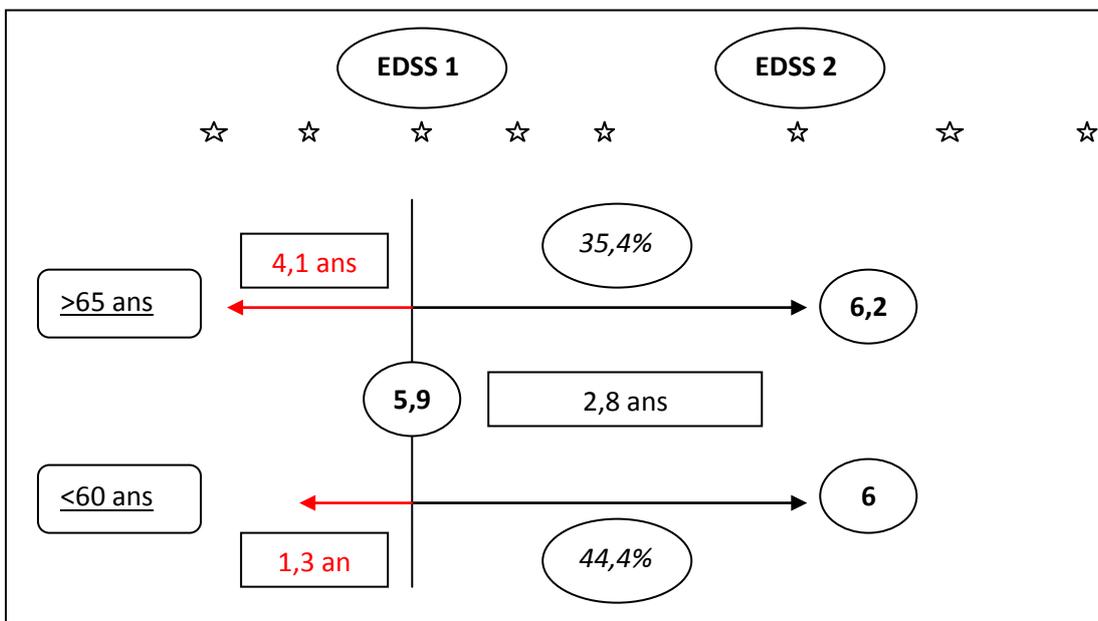
Afin de s'assurer que dans un groupe comme dans l'autre les patients ne venaient pas d'atteindre le palier d'EDSS choisi au hasard, nous avons regardés depuis combien de temps les patients étaient à ce premier palier d'EDSS choisi.

Remarque : nous avons seulement regardé pour les EDSS considérés comme irréversibles. Dans le groupe de patients de plus de 65 ans, 44 des EDSS étaient irréversibles (96,1%) ; dans le groupe témoin 121 l'étaient (85,2%).

Dans le groupe de plus de 65 ans les patients étaient au palier d'EDSS choisi depuis en moyenne 4,1 ans +/- 4.6 DS versus 1,3 ans +/- 4.4 DS dans le groupe témoin. Les patients âgés étaient donc depuis plus longtemps au palier d'EDSS initial; cette différence était très significative (p = 0.0005).

Les résultats sont résumés dans la figure 2.

**Figure 2 : Schéma explicatif des résultats de la première analyse.**



## Seconde analyse

### Description de la population étudiée

D'après l'extraction des données de la base EDMUS, 1077 patients étaient analysables ; 126 patients âgés de plus de 65 ans, soit 11,7% et 951 patients de moins de 60 ans soit 88,3% (Tableau III)

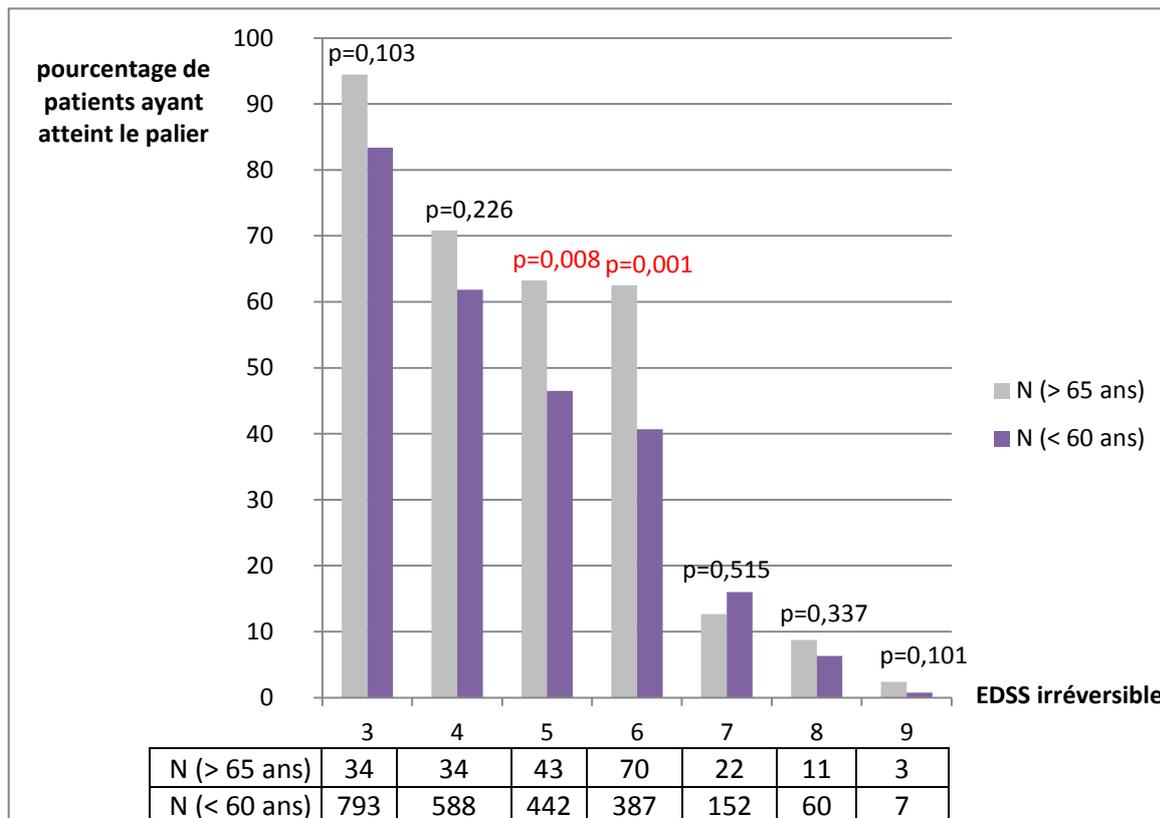
**Tableau III : Caractéristiques démographiques de la population de la seconde analyse**

Groupe	Patients > 65 ans	Témoins < 60 ans	p
<b>Total</b>	126	951	
<b>Femmes</b>	88 (69,8%)	640 (67,3%)	0,613
<b>Hommes</b>	38 (30,2%)	311 (32,7%)	
<b>Sex ratio (F : H)</b>	2,3	2,1	
<b>Age moyen au début de la maladie (ans)</b>	42,9 (12.4)	28,9 (8.0)	<0,001
<b>Durée moyenne de suivi (ans)</b>	26,6 (13.3)	13,8 (7.8)	<0,001
<b>Âge aux dernières nouvelles (ans)</b>	69,5 (4.4)	42,7 (8.1)	<0,001

#### Niveaux d'EDSS irréversibles atteints par les patients

Ont été analysés les seuils d'EDSS irréversibles atteints au passage du 65<sup>ème</sup> anniversaire chez les patients inclus dans la seconde analyse. Tous les patients de plus de 65 ans inclus avaient au moins atteint un EDSS irréversible de 2 (Figure 2). On remarque qu'il y a un pourcentage de patients plus importants dans le groupe des plus de 65 ans qui ont atteints des paliers d'EDSS irréversibles à 5 et 6 et ce de manière significative ( $p < 0,05$ ).

**Figure 3 : Nombre de patients ayant atteints les différents niveaux d'EDSS irréversibles.**

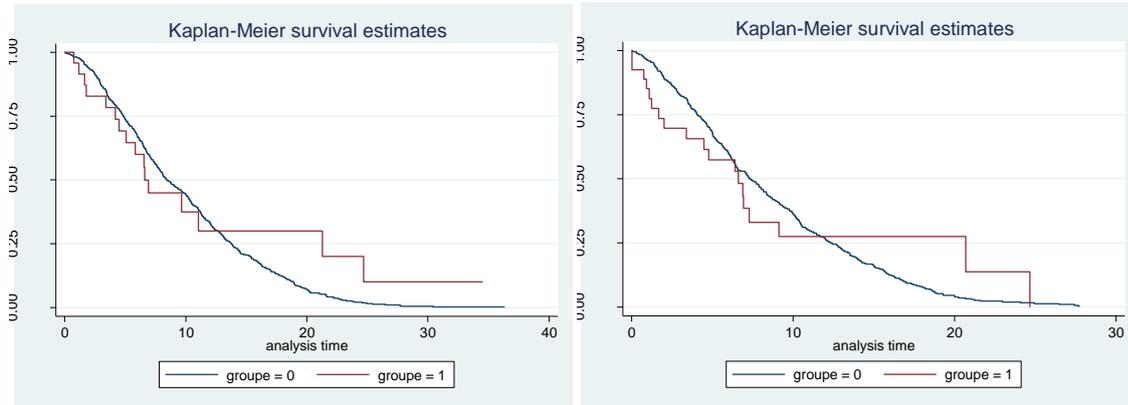


### Délais écoulés aux paliers d'EDSS

Nous avons regardé pour les deux groupes, le temps que restaient en moyenne les patients aux différents paliers d'EDSS irréversibles. Pour des raisons de variabilité interindividuelle entre les neurologues pour coter les seuils d'EDSS 1 et 2, nous avons décidé de regarder ces délais à partir du palier d'EDSS 3 (Figure 3). Les patients âgés de plus de 65 ans passent en moyenne plus de temps à certains paliers d'EDSS (5, 6) et ce de manière significative ( $p < 0,05$ ).

**Figure 4 : délai moyen passé aux différents paliers d'EDSS en fonction de l'âge.**

(Le groupe 0 correspond aux patients de moins de 60 ans et le groupe 1 aux patients de plus de 65 ans. A palier 3 ; B palier 4 ; C palier 5 ; D palier 6 ; E palier 7 ; F palier 8).

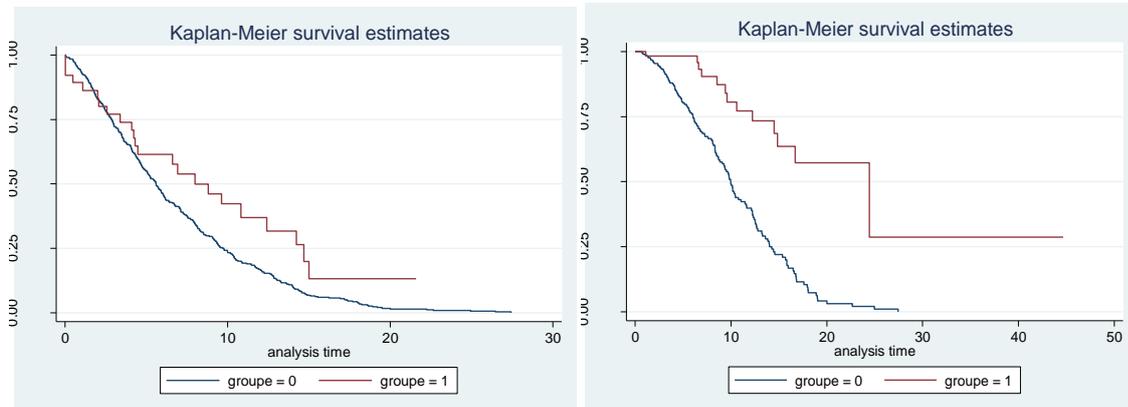


**A. Délai écoulé au palier EDSS 3**

Délai médian (N > 65 ans) : 4,3 ans  
 Délai médian (N < 60 ans) : 2,7 ans  
 p = 0,304

**B. Délai écoulé au palier EDSS 4**

Délai médian (N > 65 ans) : 3,3 ans  
 Délai médian (N < 60 ans) : 2,4 ans  
 p = 0,819

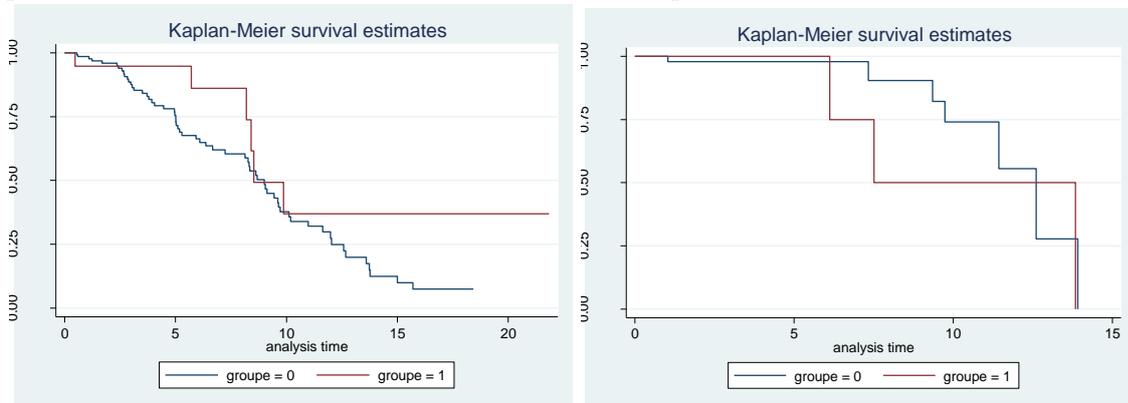


**C. Délai écoulé au palier EDSS 5**

Délai médian (N > 65 ans) : 3,9 ans  
 Délai médian (N < 60 ans) : 1,2 ans  
 p = 0,038

**D. Délai écoulé au palier EDSS 6**

Délai médian (N > 65 ans) : 7,7 ans  
 Délai médian (N < 60 ans) : 3,7 ans  
 p = 0,00001



**E. Délai écoulé au palier EDSS 7**

Délai médian (N > 65 ans) : 4,7 ans  
 Délai médian (N < 60 ans) : 3,1 ans  
 p = 0,131

**F. Délai écoulé au palier EDSS 8**

Délai médian (N > 65 ans) : 4,4 ans  
 Délai médian (N < 60 ans) : 3,8 ans  
 p = 0,388

## Troisième analyse

### Description de la population étudiée

La population étudiée était la même que dans la seconde analyse, soit 1077 patients analysés en fonction de leur âge de début et de l'âge auquel ils étaient encore suivis. (Tableau IV).

**Tableau IV: Caractéristiques démographiques des patients de la troisième analyse selon l'âge au début de la maladie**

	A 20 ans	A 30 ans	A 40 ans	A 50 ans	A 60 ans	A 65 ans
<b>Nb patients</b>	121	412	340	145	122	35
<b>EDSS moyen +/- DS</b>	1.2 (1.3)	1.8 (1.7)	2.3 (2.0)	2.9 (2.0)	3.7 (2.2)	4.9 (1.8)
<b>Sex ratio (F : M)</b>	2,0	1,9	2,2	2,5	2,4	2,9
<b>Age de début +/- DS (ans)</b>	17.4 (2.5)	23.8 (4.1)	30.0 (6.2)	35.7 (8.7)	42.1 (11.7)	38.8 (12.1)
<b>Durée moyenne de suivi (ans)</b>	22.1 (9.3)	21.2 (8.9)	22.9 (10.0)	28.8 (11.1)	27.2 (13.0)	36.0 (12.2)

### Délai écoulé aux paliers d'EDSS

Nous avons regardé la durée totale passée par les patients aux différents niveaux d'EDSS irréversibles selon les paliers d'âges choisis en regardant le délai depuis lequel ils étaient à un palier donné et le temps qu'ils y restaient après l'avoir atteint. Les délais sont en moyenne plus long lorsque les patients sont plus âgés (Tableau V).

**Tableau V : Délai en année passé aux paliers d'EDSS irréversibles**

EDSS atteint	A 20 ans	A 30 ans	A 40 ans	A 50 ans	A 60 ans	A 65 ans
<b>0</b>	11.7+/-8.4	12.5+/-7.2	13.6+/-7.6	14.6+/-10.1	17.2+/-11.1	
<b>1</b>	10.1+/-7.7	9.9+/-6.1	14.4+/-9.6	18.6+/-9.5	17.5+/-10.9	
<b>2</b>	8.1+/-5.7	10.4+/-5.8	9.8+/-7.4	10.8+/-7.1	10.7+/-7.1	
<b>3</b>	11.3+/-9.0	8.8+/-6	9.8+/-7.4	10.8+/-7.3	11.9+/-8.7	7.7+/-4.5
<b>4</b>	2.1+/-1.4	8.2+/-6.2	8.0+/-5.8	8.5+/-5.2	8.0+/-4.8	15.8+/-0.1
<b>5</b>		5.4+/-3.4	4.1+/-3.5	9.2+/-5.3	9.2+/-5.3	8.6+/-6.2
<b>6</b>	10.6+/-3.2	8.2+/-3.6	9.2+/-8.5	12.8+/-10.3	13.1+/-8.4	15.2+/-9.4
<b>7</b>		5.9+/-1.7	10.6+/-4.2	11.7+/-5.6	9.8+/-7.8	14.5+/-7.2
<b>8</b>		9.5+/-2.7	8.9+/-2.5			
<b>9</b>						
<b>Délai moyen +/- DS (ans)</b>	<b>10.3+/-7.7</b>	<b>10.0+/-6.5</b>	<b>11.0+/-7.9</b>	<b>12.6+/-8.6</b>	<b>12.4+/-8.7</b>	<b>13.9+/-8.9</b>

### Progression de l'EDSS

On a ensuite regardé si après 5 ans d'évolution les patients présentaient une augmentation de leur EDSS d'au moins 1 point après les paliers d'âges choisis. L'âge de 5 ans a été défini car peu de patients âgés ont un suivi après 65 ans et que les durées de suivi devaient être comparables pour tous les patients aux paliers d'âges choisis. A 20 ans, les patients progressaient en moyenne sur les différents paliers de 1 +/- 1.5 point, à 30 ans d'1,1 +/- 1.5 point, à 40 ans d'1,3 +/- 1.6 point, à 50 ans 1,2 +/- 1.7 point, à 60 ans d'1,1 +/- 1.5 point et à 65 ans de 0,5 +/- 0,8 point. Les patients âgés (> 65 ans) semblent donc moins progressés sur tous les paliers confondus que les patients plus jeunes. Si on regarde aussi le nombre de patients qui progressent selon l'âge, l'impression ce confirme avec 37,1% des patients qui progressent à 65 ans vs 43,8% à 20 ans, 50,7% à 30 ans, 52,7% à 40 ans, 46,2% à 50 ans et 49,2% à 60 ans.

## DISCUSSION

Notre étude est un travail préliminaire de recherche qui nous a conduit à mener 3 analyses différentes. L'objectif de notre étude était de répondre à la question : existe-t-il une réduction de la progression du handicap après 65 ans ? Pour répondre à cette question nous avons d'abord décrit la progression de la SEP après 65 ans et essayer de la comparer à celle avant l'âge de 60 ans, pour cela nous avons dans un premier temps choisi de réaliser une étude sur un nombre restreint de patients mais appariés sur leur score EDSS afin qu'ils puissent être comparable en début d'étude et ainsi plus facilement étudier l'évolution du handicap. Lors d'une deuxième analyse, tous les patients de la base ayant au moins 2 scores EDSS disponibles ont été inclus sans appariement afin de confirmer ou non nos résultats sur une cohorte plus importante. Puis sur cette même cohorte lors d'une troisième analyse nous avons regardé pour tous les patients en fonction de l'âge à certains moments de la vie, le délai passé aux paliers d'EDSS irréversibles.

Dans notre première analyse, nos deux groupes de patients sont différents en termes de sex ratio (3,8 vs 1,6), l'âge de début de la maladie est de 40,5 ans dans le groupe de patients âgés versus 26,4 ans dans le groupe témoins. La durée moyenne du suivi entre les deux groupes diffère de manière significative ainsi que l'âge aux dernières nouvelles en raison de la méthodologie de l'étude, le groupe des plus de 65 ans étant suivi plus longtemps. Il en est de même dans notre seconde analyse sur une population plus importante. Dans les deux groupes, le pourcentage de patients ayant atteint les différents paliers d'EDSS ne varie pas de manière significative en faveur du groupe des patients âgés. Notre première analyse suggère qu'un plus grand nombre de patients âgés ne progressent pas au cours de la période de suivi (44,4% vs 35,4% ;  $p = 0,313$ ), mais cette différence n'est pas significative mais montre une certaine tendance vers un ralentissement du handicap. La question complémentaire qui se posait alors était de savoir depuis combien de temps les patients avaient atteints le palier d'EDSS choisi ; en effet si les patients âgés venaient juste d'atteindre le palier d'EDSS choisi, ils avaient moins de risque de progresser durant la période de suivi. Or nos résultats montrent et de manière significative que les patients âgés étaient depuis plus longtemps au palier d'EDSS choisi (4,1 +/- 4,6 vs 1,3 +/- 4,4 ;  $p < 0,0005$ ). Ces résultats sont donc en faveur d'un

ralentissement de la progression du handicap après 65 ans. Nous avons voulu confirmer ces résultats dans notre seconde analyse sur une population plus importante en regardant la durée passée entre les paliers d'EDSS. Les paliers ont été pris en compte seulement à partir de l'EDSS 3, les paliers 1 et 2 étant proche en terme de handicap et sujets à une variabilité de cotation entre les neurologues. Nos résultats confirment cette tendance en montrant que les patients âgés passent plus de temps aux paliers d'EDSS irréversibles et cela de manière significative aux paliers 5 et 6 ( $p < 0,05$  pour les paliers 5 et 6). Or ces 2 paliers sont ceux le plus représentés dans notre population de patients de plus de 65 ans (87,6% des patients de plus de 65 ans sont aux paliers d'EDSS 5 et 6). En vue des résultats de la seconde analyse, nous avons voulu confirmer cette tendance lors de la troisième analyse en regardant le délai écoulé aux paliers d'EDSS en fonction de l'âge des patients. Nous avons regardé la différence tous les 10 ans de 20 à 60 ans et à 65 ans pour l'ensemble des patients confondus. Cette analyse semble aller dans le même sens que les résultats des deux premières analyses en montrant qu'en moyenne les patients restent plus longtemps aux paliers d'EDSS (tous paliers confondus) après 65 ans (13,9 +/- 8.9 ans vs 12,4 +/- 8.7 à 60ans vs 12,6 +/- 8.6 à 50 ans vs 11,0 +/- 7.9 ans à 40 ans vs 10,0 +/-6.5 à 30 ans vs 10,3 +/- 7.7 à 20 ans. De plus si l'on regarde aussi la progression du handicap sur 5 ans tout EDSS confondu après la dernière décade atteinte par les patients, ceux de plus de 65 ans progressent en moyenne moins (0,5 +/- 0.8) que les patients plus jeunes( 1,1 +/- 1.5 à 60 ans, 1,2 +/- 1.7 à 50 ans, 1,3 +/-1.6 à 40 ans, 1,1 +/- 1.5 à 30 ans, 1,0 +/- 1.5 à 20 ans) . Le pourcentage de patients qui progressent en 5 ans selon l'âge, suggère cette même tendance avec un pourcentage de patients plus faible qui progressent après 65 ans qu'à des âges plus jeunes, 37,1% vs 52,7% à 40 ans. Néanmoins quand on regroupe les patients à 60 et à 65 ans, cette tendance disparaît, probablement du au faible effectif de notre groupe de plus de 65 ans nous incitant à la prudence concernant ces chiffres.

Deux hypothèses sont possibles pour expliquer la différence d'âge de nos deux population, on peut imaginer d'une part que les patients âgés ayant débutés leur maladie plus jeune sont plus handicapés ou décédés et donc qu'ils ne consultent plus au CHU, ils feraient donc partis des 199 patients de plus de 65 ans non inclus ; et d'autre part, cette différence peut tout à fait être expliqué par le fait que les patients âgés aient débuté leur maladie plus tardivement et aient mis moins de temps pour atteindre les mêmes seuils d'EDSS irréversibles

que les patients plus jeunes. L'absence de différence significative concernant l'atteinte des différents seuils d'EDSS montre que les deux groupes sont comparables en terme de distribution des niveaux d'EDSS. Malgré des âges de début de la maladie différents, les deux populations de patients atteignent des niveaux d'EDSS identiques. Nous avons regardé si les patients s'aggravaient au cours de la période de suivi en terme de progression de l'EDSS; nos résultats sont en faveur d'une aggravation plus rapide du handicap chez les témoins de moins de 60 ans avec 44% de patients qui présentent une évolution de leur score EDSS de 1 ou 0,5 point vers le haut contre 35% des patients de plus de 65 ans, mais cette différence n'est pas significative ( $p = 0,313$ ). Néanmoins quand on regarde le temps depuis lequel les patients étaient à ce seuil d'EDSS, on retrouve une différence significative ( $p < 0,005$ ) et ces résultats sont confirmés dans notre seconde analyse sur la durée passée aux différents paliers d'EDSS irréversibles sur un groupe de patients plus importants ainsi que sur la troisième analyse avec de plus moins de patients qui progressent après l'âge de 65 ans sur une période de 5 ans. Les patients à partir d'un certain âge semblent donc avoir une moindre progression de leur handicap comparée aux plus jeunes. Ces résultats pourraient nous permettre de proposer une nouvelle hypothèse dans les suites de l'étude d'E. Leray (13) qui consisterait à penser que la sclérose en plaques n'évolue pas en deux mais en trois étapes propres au cours de la vie. Une première dépendante de facteurs pronostics comme le sexe, l'âge de début jusqu'au palier d'EDSS 3, le phénotype clinique initiale, les séquelles après la première poussée, le nombre de poussées lors des deux premières années, une seconde phase indépendante de la première et de tout facteurs pronostics puis une troisième dépendante de l'âge du patient, indépendantes des deux autres étapes et qui correspondrait à un ralentissement de la progression du handicap autour de 65 ans. Nos résultats semblent confirmer la tendance que certains cliniciens comme le Pr Lubetzki, avaient remarqués qui est celle d'une stabilisation du handicap passé un certain âge, non fixe ou arrêté mais autour de la 6<sup>ème</sup> décennie. Cette tendance pourrait confirmer ce que Lassman décrit dans son étude histo-pathologique, à savoir un arrêt du processus inflammatoire et neurodégénératif avec une stabilisation des lésions axonales rejoignant celles retrouvés dans la population générale (22). Cette tendance si elle se confirme pourrait avoir des retentissements importants, notamment sur la poursuite ou non, arrivé un certain âge, de traitement de fond coûteux à visée anti inflammatoire et non dénués d'effets indésirables pour le patient.

Il n'existe pas dans la littérature, d'autres études ayant analysées la progression du handicap dans une population de malades âgés. Néanmoins, Confavreux (5) note une atteinte du palier irréversible de 7 vers 63,1 ans en moyenne, et Klewer un EDSS supérieur à 6 chez des patients âgés de 73 ans en moyenne (19) ; dans notre étude, le palier d'EDSS moyen après 65 ans est à 6,1 avec une médiane à 6,5, ce qui est comparable. Il serait donc intéressant de pouvoir reprendre les objectifs de cette étude en prospectif chez les patients âgés au sein d'une cohorte nationale à partir de la base EDMUS. Il est néanmoins déjà prévu d'ajouter à nos patients, ceux de la Pitié-Salpêtrière afin d'augmenter notre puissance.

Les limites de notre étude sont premièrement le caractère rétrospectif de notre étude. Le score EDSS a été validé en 1983 (26) et certains de nos patients âgés avaient déjà déclaré leur SEP à cette date là. Les données ont donc été rentrées de manière rétrospective et sans dans la base de données EDMUS crée en 1992 (24) en se basant sur l'anamnèse du patient ou des courriers de neurologues pour recalculer leur score EDSS. Il existe aussi un biais de mesure lié au manque de reproductibilité d'un examinateur à un autre pour le calcul du score EDSS. Dans notre étude, 199 patients âgés n'ont pu être inclus car ils n'étaient plus suivis après 65 ans, générant un biais de sélection ; Les patients suivis au CHU ne sont pas forcément représentatifs des patients du même âge suivi en libéral car possiblement plus graves. Ces patients perdus de vue, peuvent être décédés, ou dans un état de handicap trop avancé pour venir en consultation alors qu'ils continuent à se dégrader. Mais on peut aussi imaginer que les patients souffrant de SEP dite « bénigne » ne consultent plus à long terme en l'absence de symptomatologie. Il est prévu dans un second temps d'essayer de récupérer les données manquantes auprès des neurologues traitants de ces patients perdus de vue afin de limiter le biais de sélection et d'augmenter le nombre de patients inclus afin d'augmenter la puissance de l'étude. Une autre limite est le petit effectif de patients âgés dans les différentes analyses pouvant diminuer la puissance de notre étude et être à l'origine de biais d'interprétation.

## CONCLUSION

Les résultats préliminaires de notre étude sont en faveur d'une stabilisation du handicap fonctionnel des patients atteints d'une sclérose en plaques après 65 ans. Nos résultats nous poussent à émettre l'hypothèse d'une troisième phase d'évolution dans la maladie qui correspondrait à cette stabilisation du handicap. Néanmoins nos résultats ne sont pas tous significatifs pour le moment et nous poussent à continuer nos recherches afin de pouvoir les confirmer de manière sûre. Cette hypothèse irait quand même dans le sens de celle histopathologique d'une régression de l'inflammation passé un certain âge. D'autres analyses sont prévues au sein de notre cohorte, notamment sur l'effet des traitements sur la progression du handicap à cet âge là, mais aussi l'ajout des patients de la Pitié-Salpêtrière afin d'augmenter notre puissance.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kurtzke JF, Page WF, Murphy FM, Norman JE, Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 4. Age at onset. *Neuroepidemiology*. 1992;11(4-6):226-35.
2. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*. 1999 Oct;122 (Pt 10):1941-50.
3. Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand*. 1992 Mar;85(3):212-8.
4. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16.
5. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):595-605.
6. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:343-69.
7. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis. *Presse Med*. 2010 Mar;39(3):359-62.
8. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15(9):916-21.
9. Debouverie M, Laforest L, Van Ganse E, Guillemin F. Earlier disability of the patients followed in Multiple Sclerosis centers compared to outpatients. *Mult Scler*. 2009 Feb;15(2):251-7.
10. Debouverie M, Louis S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. Multiple sclerosis with a progressive course from onset in Lorraine-Eastern France. *J Neurol*. 2007 Oct;254(10):1370-5.
11. Edan G, Coustans M. Evolution and surveillance of multiple sclerosis. *Rev Prat*. 1999 Nov 1;49(17):1866-71.
12. Leray E, Morrissey S, Yaouanq J, Coustans M, Le Page E, Chaperon J, et al. Long-term survival of patients with multiple sclerosis in West France. *Mult Scler*. 2007 Aug;13(7):865-74.

13. 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;133(Pt 7):1900-13.
14. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
15. Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Feb 15;206(2):153-5.
16. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):61-6.
17. Awad A, Stuve O. Multiple sclerosis in the elderly patient. *Drugs Aging*. 2010 Apr 1;27(4):283-94.
18. Minden SL, Frankel D, Hadden LS, Srinath KP, Perloff JN. Disability in elderly people with multiple sclerosis: An analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *NeuroRehabilitation*. 2004;19(1):55-67.
19. Klewer J, Pohlau D, Nippert I, Haas J, Kugler J. Problems reported by elderly patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2001 Jun;33(3):167-71.
20. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 Jan 29;338(5):278-85.
21. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Nov;128(Pt 11):2705-12.
22. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1175-89.
23. Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis (MS), an inflammatory or degenerative disease?. *Presse Med*. 2004 Feb 14;33(3):151-2.
24. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Aug;55(8):671-6.
25. Amato MP, Grimaud J, Achiti I, Bartolozzi ML, Adeleine P, Hartung HP, et al. European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004 Dec;251(12):1472-80.

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

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 : Evolution du handicap fonctionnel en deux étapes**

**Figure 2 : Schéma explicatif des résultats de la première analyse**

**Figure 3 : Nombre de patients ayant atteints les différents niveaux d'EDSS irréversibles**

**Figure 4 : délai moyen passé aux différents paliers d'EDSS en fonction de l'âge**

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I : Caractéristiques démographiques des patients de la première analyse**

**Tableau II : Caractéristiques démographiques des patients de plus de 65 ans de la base EDMUS**

**Tableau III : Caractéristiques démographiques des patients de la seconde analyse**

**Tableau IV: Caractéristiques démographiques des patients de la troisième analyse selon l'âge au début de la maladie**

**Tableau V : Délais passé aux paliers d'EDSS irréversibles**

## **TABLE DES MATIERES**

<b>Liste des enseignants de la faculté</b>	<b>2</b>
<b>Composition du jury</b>	<b>5</b>
<b>Remerciements</b>	<b>6</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>8</b>
<b>Plan</b>	<b>9</b>
<b>Introduction</b>	<b>10</b>
<b>Matériels et méthodes</b>	<b>12</b>
Description de la population étudiée	<b>12</b>
Méthodes	<b>14</b>
Critère de jugement principal	<b>15</b>
Analyse statistique	<b>16</b>
<b>Résultats</b>	<b>16</b>
Première analyse	<b>16</b>
Description de la population étudiée	<b>16</b>
Progression de l'EDSS	<b>17</b>
Deuxième analyse	<b>18</b>
Description de la population étudiée	<b>18</b>
Niveaux d'EDSS irréversibles atteints par les patients	<b>19</b>
Délais écoulés aux paliers d'EDSS	<b>20</b>
Troisième analyse	<b>22</b>
Description de la population étudiée	<b>22</b>

Délai écoulé aux paliers d'EDSS	22
Progression de l'EDSS	23
<b>Discussion</b>	<b>24</b>
<b>Conclusion</b>	<b>28</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>29</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>32</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>33</b>
<b>Tables des matières</b>	<b>34</b>
<b>Annexes</b>	<b>36</b>

## **ANNEXES**

### **Annexe 1 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)**

- 0** Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
- 1.0** Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
- 1.5** Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
- 2.0** Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
- 2.5** Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
- 3.0** Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
- 3.5** Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
- 4.0** Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
- 4.5** Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
- 5.0** Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
- 5.5** Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
- 6.0** Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

**6.5** Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

**7.0** Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).

**7.5** Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).

**8.0** Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

**8.5** Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

**9.0** Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

**9.5** Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).

**10** Décès lié à la SEP.