

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014-2015

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Choquer Mathilde
Née le 27 juin 1986 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2015

La sclérose en plaques de début tardif : caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques, à propos de 165 patients de l'Ouest de la France.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Bertrand De Toffol

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Gilles Edan
Monsieur le Professeur David Laplaud
Monsieur le Professeur Philippe Corcia
Madame le Docteur Anne-Marie Guennoc**

RÉSUMÉ

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) de début tardif est définie par une maladie débutant après 50 ans et représenterait entre 3 et 10% des SEP. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients SEP concernés par ce début tardif en région ouest.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique dans les CHU de Nantes et Rennes. Les patients présentant une SEP tardive définie selon les critères de Poser ou de Mac Donald et débutant leurs symptômes entre 1994 et 2014 étaient inclus. Les données étaient extraites des bases EDMUS de chaque service.

Résultats : 165 patients ont été inclus soit 6,59% des patients colligés dans ces 2 bases. L'âge moyen au début des symptômes était de $55,2 \pm 4,6$ ans, le sex-ratio était de 1,9 femmes pour un homme. Le mode évolutif initial était rémittent dans 52,7% des cas et progressif dans 47,3%. Vingt deux pour cent des patients avaient une présentation initiale sensitive pure, 16% un trouble moteur pur, 10,3% une névrite optique isolée. Dans 30% des cas la poussée inaugurale était polysymptomatique. La moitié des patients a atteint l'EDSS 4 et 32% l'EDSS 6, à un âge moyen respectif de 60 et 63 ans. Une ponction lombaire a été réalisée chez 87% des patients et retrouvait un profil oligoclonal dans 78% des cas. Parmi les IRM médullaires réalisées, 85% étaient positives. Cent deux patients ont bénéficié d'au moins un traitement de fond et, à la fin de l'étude, 36% étaient toujours traités. Les patients évoluant sur un mode progressif d'emblée étaient plus souvent des hommes, avaient une symptomatologie initiale motrice et évoluaient plus rapidement que les patients rémittents. Ils avaient moins souvent une prise de contraste à l'imagerie et bénéficiaient moins fréquemment d'un traitement de fond.

Conclusion : La SEP de début tardif est une entité à part entière avec une sémiologie différente de la SEP classique. Le diagnostic est souvent plus difficile car l'imagerie moins typique. Il faut s'attacher à ne pas sous diagnostiquer ces patients et développer la prise en charge thérapeutique majoritairement évaluée avant 50 ans.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOUUVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD -
G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GALLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie

	LINASSIER Claude.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel.....	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	O.R.L.
	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé.....	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre.....	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie.....	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
	POTIER Alain.....	Médecine Générale
	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David.....	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric.....	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan.....	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe.....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire

	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie..	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur de Toffol : En tant que président du jury, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre enseignement durant ces années d'internat. Veuillez trouver ici mon admiration pour votre approche particulièrement humaine de la neurologie.

A Monsieur le Professeur Edan : C'est un réel honneur que vous ayez accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour votre chaleureux accueil lors de mon passage à Rennes et pour m'avoir permis d'assister à vos consultations. Veuillez trouver ici mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Laplaud : Vous avez accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Corcia : Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez y trouver mon profond respect.

A Madame le Docteur Guennoc : Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de m'encadrer et de m'accompagner dans ce travail.

Aux ARC de Nantes et Rennes (Natacha et Damien), sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour votre disponibilité et votre accueil.

A l'ensemble des médecins du service de neurologie et du CMRR de Tours : Professeur Caroline Hommet, Docteur Karl Mondon, Docteur Emilie Beaufiles, Docteur Denis Saudeau, Docteur Julien Praline, Docteur Séverine Debiais, Docteur Marie Gaudron, Docteur Oana Motica, Docteur Mariam Annan, Docteur Julien Biberon, Docteur Stéphane Beltran. Je vous remercie sincèrement pour votre enseignement et votre soutien durant ces années.

Aux médecins des services de neurologie d'Orléans, Blois et Dreux, merci de m'avoir transmis votre savoir et votre vision de la médecine.

A toute l'équipe paramédicale et aux secrétaires du service de neurologie Babinski, Charcot, d'HDJ-HDS et neurophysiologie.

A mes co-internes et ami(e)s, Hélène-Marie, Jérémie, Marie, Capucine, Aude, Audrey-Anne, Coline, Astrid, Emilie, Anne-Sophie, Elisabeth, Nathalie, Pauline. A Marie-Amélie, Jérémy, Audrey, Catherine pour leur soutien sur le plan professionnel comme personnel. A Maité, ma coloc Blésoise.

A mes parents, merci d'avoir assuré « l'intendance » durant toutes ces années, et pour m'avoir encouragée durant les périodes difficiles.

A ma grand-mère, merci du fond du cœur pour ton écoute. Tu es un modèle pour moi, saches que je t'admire énormément.

A Mandarine, merci pour tes virgules savamment placées et ta relecture attentive.

A Nicolas, tu m'as toujours encouragée à vouloir un peu plus que ce qui est bien. Il est temps maintenant de donner à l'autre le meilleur de nous.

A Laure, mon repère. J'espère t'apporter autant que ce que tu me donnes, crois en toi ma belle, tu mérites le meilleur. A Blandine, partie trop tôt, pour sa gentillesse et sa générosité, ces week-ends à Ville d'Avray resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

A Stéphanie, un énorme merci pour avoir fait le déplacement jusqu'à Tours en ce jour si spécial, ça me touche beaucoup. Tu as compris ce qui était important dans la vie, continue sur ce chemin.

A mes amis du lycée, je ne garde que de bons souvenirs.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
Généralités sur la sclérose en plaques	13
Épidémiologie	13
Étiopathogénie	13
Anatomopathologie et physiopathologie	16
Mode évolutif	17
Symptomatologie initiale de la sclérose en plaques et facteurs pronostiques.....	18
Critères diagnostiques	20
Examen du liquide cérébro-spinal	20
Traitements de fond de la sclérose en plaques	21
Les formes tardives de sclérose en plaques.....	24
Epidémiologie et physiopathologie.....	24
Variabilité de présentation clinique	24
Le problème des critères diagnostiques	25
Variabilité sur le plan paraclinique	26
Le problème de la thérapeutique	26
Problématique et objectif.....	27
MATERIELS ET MÉTHODES.....	28
Type d'étude	28
Patients	28
Données cliniques	28
Evaluation du handicap	29
Données paracliniques	30
Traitements de fond	30
Analyses statistiques.....	31
RÉSULTATS	32
Patients	32
Données cliniques	32
Évaluation du handicap	34
Données paracliniques	34
Traitements de fond	35
Comparaison selon le mode évolutif de la maladie	38
DISCUSSION.....	41
Comparaison des résultats entre les deux villes	41
Données de la littérature sur la sclérose en plaques de début tardif.....	42
Données de la littérature sur la sclérose en plaques classique	47
CONCLUSION.....	50
BIBLIOGRAPHIE.....	51
Annexe 1 : Critères de Poser	57
Annexe 2 : Critères de Mac Donald 2001	58
Annexe 3 : Critères de Barkhof	59
Annexe 4 : Critères de Mac Donald 2005	60
Annexe 5 : Critères de Mac Donald 2010	62
Annexe 6 : Echelle EDSS	63

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Illustration 1 : Fréquence de la sclérose en plaques et migrations.....	14
Illustration 2 : Risque de récurrence de la sclérose en plaques chez les apparentés	15
Illustration 3 : Profils évolutifs de la sclérose en plaques	17
Illustration 4 : Types de poussée à la phase initiale et à la phase d'état	19
Illustration 5 :Tableau comparatif entre la SEP classique et la SEP de début tardif.....	27
Illustration 6 : Echelle EDSS.....	29
Tableau 1 : Modes évolutifs de la sclérose en plaques.....	32
Tableau 2 : Symptômes initiaux de la maladie.....	33
Tableau 3 : Évolution du handicap irréversible.....	34
Tableau 4 : Résultats de la recherche de bandes oligoclonales.....	34
Tableau 5 : Résultats des imageries cérébrales et médullaires.....	35
Tableau 6 : Traitements de fond de première intention.....	36
Tableau 7 : Traitement de fond de seconde intention.....	36
Tableau 8 : Traitements de fond à la fin de l'observation.....	37
Tableau 9 : Comparaison des données cliniques et paracliniques en fonction du mode évolutif.....	39
Tableau 10 : Comparaison des données de la littérature sur la SEP tardive.....	46
Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier pour atteindre l'EDSS 4 selon la forme évolutive initiale.....	40
Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier pour atteindre l'EDSS 6 selon la forme évolutive initiale.....	40

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

BOC : bandes oligoclonales

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

EBV : Epstein-Barr virus

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

HHV : human herpesvirus

IS : immunosuppresseur

LCS : liquide cérébro-spinal

NMO : neuro-myélite optique

NO : névrite optique

PC : prise de contraste

PL : ponction lombaire

SCI : syndrome cliniquement isolé

SEP : sclérose en plaques

SEP RR : sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente

SEP PP : sclérose en plaques de forme primaire progressive

SEP SP : sclérose en plaques de forme secondairement progressive

SNC : système nerveux central

Sp : sans précision

SRI : syndrome radiologiquement isolé

TC : tronc cérébral

TTT : traitement

TVS : troubles vésico-sphinctériens

INTRODUCTION

Généralités sur la sclérose en plaques

Épidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) qui touche majoritairement les adultes entre 20 et 40 ans, le plus souvent des femmes. Elle affecte une personne sur 1000 dans les pays occidentaux. Le diagnostic repose sur des critères de dissémination des lésions dans le temps et l'espace.

L'âge de début habituel se situe entre 20 et 40 ans (70% des patients), la moyenne d'âge au début de la maladie est de 30 ans. Dans 10% des cas, la maladie débute avant 20 ans et dans 20% des cas, après 40 ans (Confavreux et al., 1980). En France, entre 2001 et 2007, la prévalence de la SEP était estimée à 95 cas pour 100000 habitants (130/100000 chez les femmes et 55/100000 chez les hommes) et l'incidence annuelle moyenne estimée à 8 pour 100000 (10/100000 chez les femmes, 4/100000 chez les hommes) (Fromont et al, 2012).

Il existe une prépondérance féminine avec un sex-ratio entre 2,3 et 2,6 selon les études à un âge de début classique (Leray et al., 2010 ; Fromont et al, 2012). Dans les formes progressives d'emblée et au-delà de 40 ans le sex-ratio tendrait vers un (De Seze et Confavreux, 2006).

Étiopathogénie

Les causes exactes de la SEP sont inconnues mais cette pathologie résulterait de la conjonction de facteurs environnementaux et génétiques.

Comme exemple de la part environnementale, on peut citer l'influence des facteurs géographiques. En effet, on sait qu'il existe un gradient Nord Sud de la prévalence de la SEP ; il a été décrit qu'une migration dans l'enfance (avant 15 ans) d'un pays de faible prévalence vers un pays de forte prévalence est associé à un risque de développer une SEP identique à celui du pays d'accueil. (Laplaud et al, 2006). Cette modification du risque de développer une SEP n'est plus vraie si la migration a lieu après 15 ans. Par ailleurs, il a également été observé une augmentation de la prévalence de la maladie proportionnellement au développement socio-économique du pays. En effet, la maladie est moins fréquente en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique (Koch-Henriksen et al., 2010).

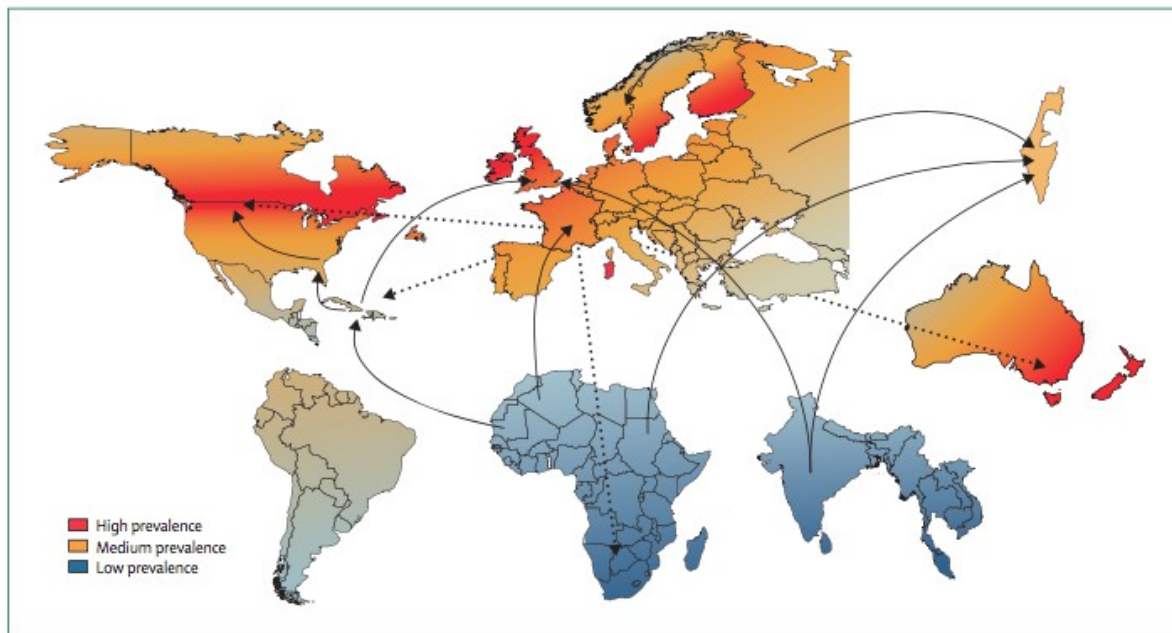


Illustration 1. Fréquence de la sclérose en plaques et migrations. *D'après Compston, lancet, 2008.*

De nombreux facteurs infectieux ont été mis en cause dans le développement de la maladie notamment HHV6 et EBV ou d'autres virus de la sphère ORL mais aucun n'a été détecté de manière reproductible (Laplaud et al., 2006). Deux hypothèses principales sont reconnues pour expliquer l'implication de ces facteurs infectieux : d'une part, celle du mimétisme moléculaire entre des cibles antigéniques virales et les antigènes du soi, et d'autre part, l'activation non spécifique qui consiste en la production de cytokines pro inflammatoires lors d'une infection. Ces deux mécanismes doivent être associés à un défaut de régulation des cellules autoréactives afin d'engendrer une pathologie auto-immune (Laplaud et al., 2006).

Par ailleurs, des études récentes mettent en cause l'intervention du taux de vitamine D et de l'ensoleillement. En effet, il a été montré que les taux de 25,OH vitamine D et 1,25 (OH)₂ vitamine D étaient significativement plus faibles chez les patients ayant une SEP RR par rapport à une population de sujets sains (Correale et al., 2009). Un taux élevé de vitamine D serait également associé à une probabilité plus faible de développer une SEP après un premier événement démyélinisant (Ascherio et al., 2014). Le mécanisme exact demeure inconnu mais la vitamine D participerait à la régulation de la production de myéline par les oligodendrocytes via des récepteurs situés dans le SNC (Cantorna, 2008). Il a également été évoqué l'intervention du tabac qui pourrait multiplier par deux le risque de développer une SEP (Handel et al., 2011 ; Gustavsen et al., 2014). L'alimentation et notamment la consommation de sel, l'exercice physique et le surpoids interviendraient également dans le développement de la maladie (Munger et al., 2013 ; Loken-Amsrud et al., 2015).

Sur le plan génétique, on sait qu'il existe un degré de concordance plus élevé entre jumeaux monozygotes par rapport à des jumeaux dizygotes (25-30% versus 3-5%). Les SEP familiales représenteraient 5 à 10% des formes de la maladie (Compston et al., 2008). Les études montrent, entre autres, l'intervention de génotypes particuliers du complexe majeur d'histocompatibilité comme l'HLA DRB1:1501 significativement corrélé à une augmentation du risque de développer une SEP avec un odds ratio évalué à 2,8 ; en revanche, ce génotype ne modifie pas l'évolution de la maladie. L'allèle E4 de l'apolipoprotéine (transporteur du cholestérol) serait lié à une évolution plus péjorative de la maladie selon certains auteurs (Mazurek et al., 2008) mais son rôle reste débattu par d'autres (Portaccio et al., 2009). D'autres articles plus récents, notamment ceux de l'IMSGC (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium), publiés en 2013, ont identifiés 48 nouveaux variants de susceptibilité de la maladie impliquant des gènes de régulation du NF kappaB ou l'expression d'IL2 régulant l'inflammation, l'immunité, la prolifération cellulaire ou encore l'apoptose (IMSGC, 2013).

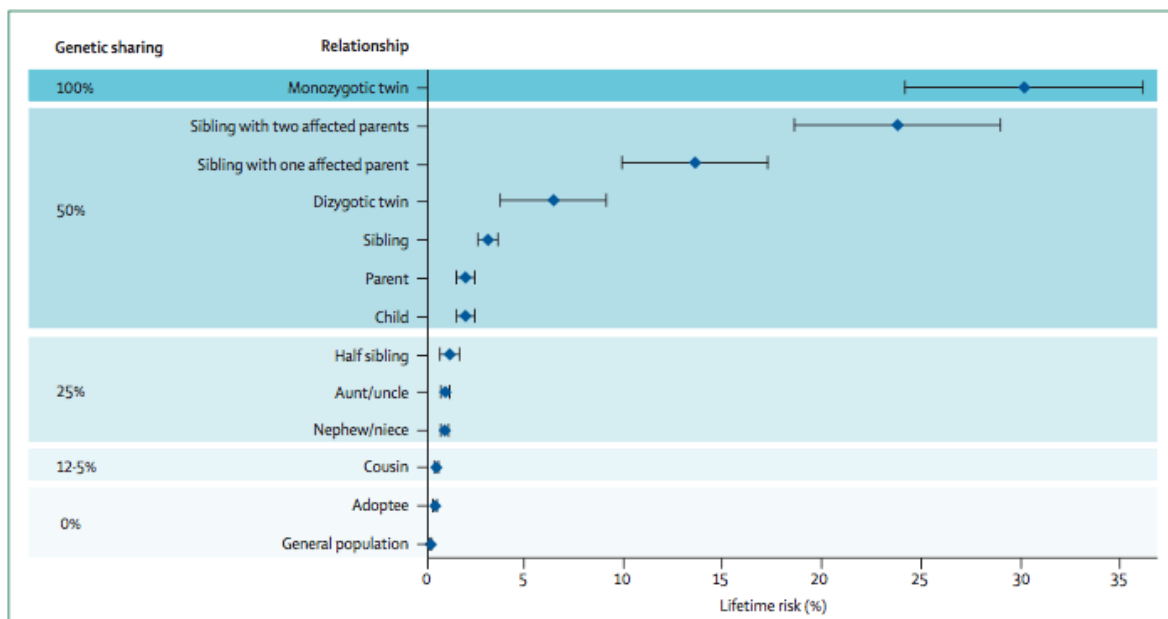


Illustration 2. Risque de récurrence de la sclérose en plaques chez les apparentés d'un sujet atteint. D'après Compston, lancet, 2008.

Anatomopathologie et physiopathologie

La première description histologique est attribuée au XIX^{ème} siècle au Professeur Jean-Martin Charcot en 1868, qui avait décrit des « plaques » dans le cerveau d'une patiente souffrant de tremblement, de dysarthrie et de mouvements oculaires anormaux (Charcot, 1868).

En étude histologique, la maladie se caractérise par des lésions démyélinisantes multifocales de la substance blanche du SNC. Cependant, l'atteinte n'est pas strictement limitée à la substance blanche et plusieurs études ont mis en évidence une atteinte corticale évoluant avec la progression de la maladie (Brück, 2005).

La poussée clinique est le reflet de l'inflammation aiguë, focale du SNC. A l'histologie, on peut observer de multiples foyers de lésions inflammatoires démyélinisantes, avec infiltrats inflammatoires périvasculaires composés de macrophages et de lymphocytes. La prise de contraste des lésions à l'imagerie est le reflet de l'altération de la barrière hémato-encéphalique. Les mécanismes de la démyélinisation peuvent être de plusieurs types : intervention de l'immunité cellulaire et phagocytose par les macrophages de la microglie, intervention de l'immunité humorale par sécrétion d'anticorps dirigés contre les antigènes de la myéline puis activation du complément, opsonisation et phagocytose de la myéline et des oligodendrocytes, ou encore par relargage de cytokines et de radicaux libres toxiques pour la myéline et les tissus (Brück, 2005).

Initialement, l'inflammation est transitoire et la remyélinisation permet une récupération clinique après la poussée.

Lors de la phase progressive, la maladie est, quant à elle, le reflet d'une dégénérescence chronique, diffuse et progressive du SNC avec perte axonale et présence de lésions de gliose. Sur le plan moléculaire, les cellules inflammatoires activées et les cellules gliales libèrent des enzymes protéolytiques, des cytokines, des radicaux libres qui endommagent les axones. C'est cette perte axonale et cette dégénérescence du SNC qui fait le pronostic neurologique et est la cause du handicap fonctionnel. L'atteinte axonale n'est pas uniquement présente lors de la phase progressive mais a également été mise en évidence dans les lésions aiguës de SEP (Tallantyre et al., 2010 ; Criste et al., 2014).

Mode évolutif

La SEP est une maladie évoluant le plus souvent par poussées. Une poussée est définie par la survenue de signes neurologiques durant au moins 24 heures qui régressent complètement ou partiellement. La fatigue ou des signes neurologiques accompagnés de fièvre ne sont pas considérés comme une poussée. Les symptômes récidivant dans le mois sont considérés comme faisant partie d'une seule et même poussée (Lublin et al., 1996).

On distingue classiquement trois formes évolutives dans la sclérose en plaques (Lublin et al., 1996) :

Forme rémittente-récurrente (SEP RR) : 85% des cas (Confavreux et al., 2000 ; 87% des patients selon Debouverie et al., 2008). Dans cette forme de la maladie, l'inflammation prédomine.

Forme secondairement progressive (SEP SP) : Cette phase fait suite à la phase rémittente récurrente. En effet, par an, 2 à 3% des patients ayant une SEP RR convertissent en forme secondairement progressive (Confavreux et al., 2006) avec ou sans poussées surajoutées. Le risque de développer une forme secondairement progressive dépendrait du nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie et du délai entre les deux premières poussées (Scalfari et al., 2010).

Forme primaire progressive (SEP PP) : 15% des patients (Confavreux et al., 2000 ; 13% selon Debouverie et al., 2008). La forme progressive était initialement définie comme une aggravation continue des symptômes neurologiques pendant au moins 6 mois (Schumacher et al., 1965). Actuellement, la définition est plus stricte et implique l'aggravation continue des symptômes neurologiques pendant au moins un an (Kremenichutzky et al., 2006). Comme dans la phase secondairement progressive, il peut exister des poussées surajoutées ou non.

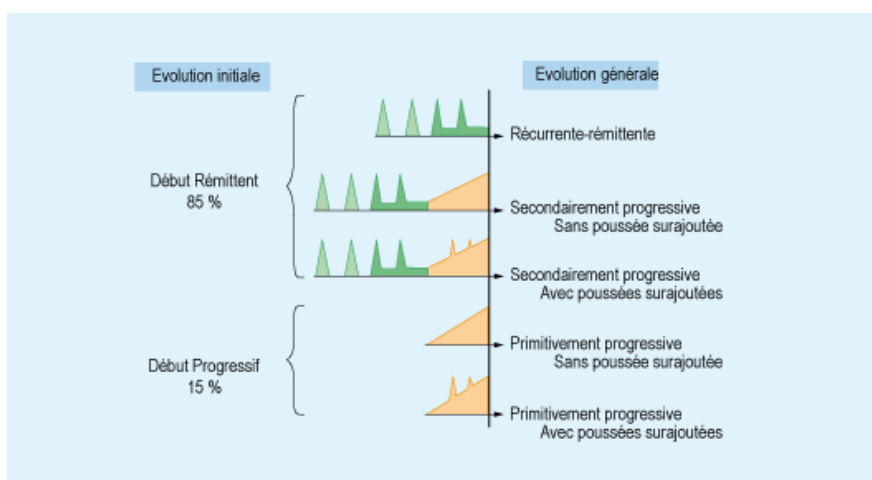


Illustration 3. Profils évolutifs de la sclérose en plaques. *D'après La revue du praticien, 2006.*

Lublin et coll. ont publié en 2014 une réactualisation des formes évolutives en distinguant les formes rémittentes actives ou non actives et les formes progressives avec ou sans activité inflammatoire, associées ou non à une progression du handicap. Les concepts de syndrome cliniquement isolé (SCI) et syndrome radiologiquement isolé (SRI) sont apparus récemment. Le SCI correspond à un patient ayant présenté un événement inflammatoire sans remplir le critère de dissémination temporelle. Le SRI correspond à la découverte d'images inflammatoires à l'IRM sans atteinte clinique associée (Lublin et al., 2014). En 2015, Tintore et collaborateurs, ont montré que, chez des patients présentant un syndrome cliniquement isolé, la présence de bandes oligoclonales à la ponction lombaire ainsi qu'un grand nombre de lésions en hypersignal T2 à l'IRM cérébrale étaient associés à un plus grand risque de conversion en SEP cliniquement définie (HR=1,3 pour la présence de BOC ; HR=5,1 si présence de 1 à 3 lésions à l'IRM et HR=11,3 à partir de 10 lésions).

Symptomatologie initiale de la sclérose en plaques et facteurs pronostiques

Les symptômes initiaux sont en rapport avec une atteinte monosymptomatique des voies longues dans 50% des cas, du tronc cérébral ou une névrite optique dans respectivement 10% et 20% des cas selon Confavreux et al., 2000 (40%, 10%, 20%, selon Debouverie et al., 2008). Dans les 20% à 30% restants, l'atteinte initiale est polysymptomatique (Confavreux et al., 2006 ; Debouverie et al., 2008).

D'autres symptômes sont plus anecdotiques mais peuvent également inaugurer la maladie comme les troubles cognitifs, la fatigue ou les douleurs.

Avec l'évolution de la maladie, les poussées sont plus fréquemment en rapport avec une atteinte sensitive, motrice ou cérébelleuse alors que les poussées en rapport avec une atteinte des paires crâniennes ou une névrite optique deviennent plus rares (Confavreux et al, 1980).

SYMPTÔMES	PHASE INITIALE (%)	PHASE D'ÉTAT (%)
■ Neuropathie optique	20	70 à 80
■ Troubles moteurs	20	80 à 90
■ Troubles sensitifs	30	70 à 80
■ Troubles sphinctériens	5 à 10	60 à 70
■ Nerfs crâniens	5 à 10	30 à 40
■ Douleurs	5	50 à 60
■ Troubles cognitifs	10 à 15	60 à 70
■ Syndrome cérébelleux	10	60 à 70
■ Syndrome vestibulaire	5	30 à 40
■ Troubles sexuels	5	40 à 50

Illustration 4. Types de poussée à la phase initiale et à la phase d'état dans la sclérose en plaques. *D'après De Seze et Confavreux, La revue du patricien, 2006.*

Les facteurs pronostiques d'une évolution plus rapide du handicap (pour atteindre l'EDSS 3-4) seraient un âge de début tardif, le sexe masculin, une évolution progressive d'emblée, une récupération incomplète après la première poussée, un intervalle court entre les deux premières poussées, un nombre élevé de poussées durant les deux voire les cinq premières années de la maladie (Confavreux et al., 2003 ; Leray et al., 2010). Ces facteurs pronostiques ne sont pas retrouvés comme modifiant significativement l'évolution du handicap à partir de l'EDSS 3-4.

Ces données sont observées dans la population générale de patients atteints de SEP et dans le sous-groupe de patients rémittents. En résumé, il semblerait que la sclérose en plaques évoluerait en deux temps. Une première phase (jusqu'à l'EDSS 3-4) où le pronostic fonctionnel dépend des critères sus-cités et une seconde phase, indépendante de la première, dont l'évolution est identique pour tous les patients quelle que soit l'évolution initiale. Cette seconde phase est dite « amnésique » de la première.

A contrario, chez les patients présentant une forme progressive d'emblée, aucun facteur pronostique du handicap n'a pu être mis en évidence (Confavreux et al., 2003 ; Leray et al., 2010).

Critères diagnostiques

Selon les critères de Poser publiés en 1983 (cf annexe 1), le diagnostic de sclérose en plaques se déclinait sous 4 formes : cliniquement ou biologiquement définie, et cliniquement ou biologiquement probable en fonction du nombre de poussées, du nombre de lésions à l'examen clinique ou à l'imagerie, et de la présence de bande oligoclonales à la ponction lombaire (Poser et al., 1983). Avec l'évolution et l'amélioration des techniques d'imagerie, il a été nécessaire d'améliorer la sensibilité de ces critères et d'inclure les données de l'IRM devenue plus performante. Les critères de Poser faisaient référence pour le diagnostic de sclérose en plaques jusqu'en 2001, date de publication des critères de Mac Donald, révisés en 2005 puis en 2010 (cf annexes 2,4,5). A partir de cette dernière version, le diagnostic de sclérose en plaques se simplifie considérablement, permettant notamment un diagnostic plus précoce de la maladie (Polman et al., 2010).

Examen du liquide cérébro-spinal

La ponction lombaire avec électrophorèse des protéines du LCS peut mettre en évidence un profil oligoclonal défini le plus souvent par la présence d'au moins 3 bandes dans le LCS, non retrouvées dans le sang. Les résultats sont dépendants de la méthode utilisée pour l'examen soit par électrophorèse sur gel d'agarose, soit par isoélectrofocalisation et immunofixation. Cette dernière technique est celle recommandée et actuellement la plus utilisée. En effet, la sensibilité et la spécificité de la recherche de bandes oligoclonales (BOC) dans le LCS de patients atteints de SEP définie selon les critères de Poser, sont respectivement de 100% et 91% par isoélectrofocalisation et immunofixation contre 45% et 97% par électrophorèse sur gel d'agarose (Lunding et al., 2000). Une méta analyse de 2013 retrouve que 90% des patients ayant une sclérose en plaques ont des BOC après isoélectrofocalisation et immunofixation du LCS (Dobson et al., 2013).

On peut également retrouver une élévation des IgG ou une pléiocytose qui habituellement ne dépasse pas 50 éléments/mm³ ; en effet, une hypercellularité supérieure à cette valeur doit faire remettre en cause le diagnostic.

Plusieurs études ont évalué la valeur pronostique des résultats de la ponction lombaire sur l'évolution du handicap dans la sclérose en plaques. Certains auteurs ont retrouvé une association entre la présence de BOC et l'évolution du handicap qui serait plus péjorative (Dobson et al., 2013).

Imagerie cérébrale et médullaire

L'IRM cérébrale et médullaire permet d'étayer le diagnostic en mettant en évidence une dissémination spatiale et temporelle des lésions. Selon les critères de Mc Donald 2010, la dissémination spatiale est mise en évidence par la présence d'au moins deux lésions en hypersignal T2 ou FLAIR de topographie évocatrice (périventriculaire, juxta corticale, sous tentorielle ou médullaire). La dissémination temporelle peut être affirmée sur la première IRM cérébrale par la présence d'une prise de contraste d'une lésion asymptomatique ou sur une IRM de suivi par l'apparition de nouvelles lésions ou de nouvelles prises de contraste.

Lorsque les critères de dissémination spatiale et temporelle sont réunis, la sensibilité et la spécificité des critères IRM de Mac Donald 2010 sont respectivement de 72 et 87% pour estimer le risque de développer une SEP cliniquement définie après un premier événement démyélinisant (Swanton et al., 2007).

L'IRM encéphalique a également une valeur pronostique. En effet, un nombre élevé de lésions sur l'IRM initiale, l'apparition de nouvelles lésions ainsi qu'une prise de contraste seraient associés à une augmentation du risque de poussée à court terme (Confavreux et al., 2006).

Traitements de fond de la sclérose en plaques

Traitements de première ligne des SEP rémittentes-récurrentes

Les immunomodulateurs (interférons beta et acétate de glatiramère) ont obtenu l'AMM à partir de 1995 pour les premiers interférons, et en 2002 pour l'acétate de glatiramère. L'efficacité est significative avec une réduction du taux annualisé de poussées de 30 à 40%.

Avec 20 ans de recul concernant la tolérance de ces traitements, les effets indésirables les plus souvent décrits sont un syndrome pseudo-grippal pour les interférons et des réactions au point d'injection, le principal inconvénient restant le mode d'administration par voie injectable.

Des traitements oraux ont obtenu l'AMM en 2014 comme thérapeutique de première intention dans la SEP. Le tériflunomide est un immunomodulateur oral ; contre placebo, il réduit le taux annualisé de poussées de 30 à 35%, l'activité à l'imagerie cérébrale et le risque de progression du handicap (Etudes TEMSO et TOWER). Il peut être observé une diminution de la densité capillaire, des troubles digestifs et des perturbations du bilan hépatique sous ce traitement. L'acide fumarique réduit de 45 à 50% le risque de poussées versus placebo, le risque de progression du handicap et l'activité à l'imagerie cérébrale (Etudes DEFINE et CONFIRM). Les principaux effets indésirables de cette molécule sont les bouffées congestives et les troubles digestifs.

Ces deux derniers traitements n'ont pas prouvé leur supériorité par rapport aux traitements injectables mais offrent une alternative par voie orale.

Traitements de seconde ligne des SEP rémittentes-récurrentes

Ces dernières années, deux nouvelles thérapeutiques ont été développées avec une AMM en 2006 et 2011 respectivement, pour le traitement des patients atteints de SEP RR très actives. L'étude pivot sur le natalizumab, anticorps monoclonal, met en évidence une diminution du taux annualisé de poussées de 68% à 1 an, confirmée à 2 ans et un ralentissement de la progression du handicap (la probabilité de progression du handicap à 2 ans était de 17% sous natalizumab versus 29% sous placebo) avec également un effet significatif à l'imagerie (Etude AFFIRM). Le principal risque étant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un plan de gestion des risques a été mis en place afin de mieux évaluer ce risque en fonction du taux de la sérologie du virus JC, des traitements antérieurs utilisés et de la durée du traitement par natalizumab.

Le fingolimod permet une réduction relative de 54% du taux annualisé de poussées et une limitation de la progression du handicap (Etude FREEDOMS). Ce traitement expose au risque de bradycardie surtout lors de l'initiation du médicament. Sur le long terme, il existe un risque infectieux avec une baisse du taux de lymphocytes. Par ailleurs, il est préconisé une surveillance ophtalmologique et dermatologique.

L'alemtuzumab, autre anticorps monoclonal parentéral, a récemment obtenu une AMM européenne dans les formes actives de SEP. Il s'administre en deux séries de perfusions à 12 mois d'intervalle. Il est rapporté une diminution du risque de poussées de 50 à 55% versus interféron β 1a associé à une diminution de l'activité IRM et une réduction du risque de progression du handicap de 30 à 40% (Etudes CARE-MS1 et 2). Cependant, son efficacité est à mettre en balance avec ses effets secondaires notamment le risque de pathologies auto-immunes thyroïdiennes.

La mitoxantrone est utilisée dans les formes agressives de SEP rémittentes-récurrentes ou secondairement progressives. En 1997, Edan et collaborateurs mettent en évidence une efficacité significative de la mitoxantrone associée à une corticothérapie en perfusions mensuelles versus corticothérapie seule avec une limitation de la progression du handicap, une diminution du taux de poussées, un nombre de patients libres de poussées statistiquement moins élevé dans le groupe mitoxantrone et une diminution de l'activité IRM (Edan et al., 1997). Une méta-analyse a confirmé ces données en 2013 (Martinelli et al., 2013). L'AMM française date de 2003. L'utilisation de ce produit reste cependant limitée dans le temps en raison de ses effets indésirables cardiaques et du risque hématologique.

Traitements des SEP progressives d'emblée

Aucun traitement n'a, pour l'instant, obtenu l'AMM dans les formes progressives de SEP. Certains immunosuppresseurs sont prescrits hors AMM dans les SEP primaires progressives ou secondairement progressives comme le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate ou encore le mycophénolate mofétil.

Les formes tardives de sclérose en plaques

Epidémiologie et physiopathologie

Les formes tardives de sclérose en plaques sont le plus souvent définies par l'apparition de la maladie après l'âge de 50 ans (Noseworthy et al., 1983). Ces formes tardives représenteraient entre 3% et 10% des SEP selon les articles de la littérature (Delalande et al., 2002 ; Martinelli et al., 2004 ; Tremlett et al., 2006 ; Leray et al., 2010 ; Grosset-Janin et al., 2014). En France, l'incidence de la SEP après l'âge de 50 ans serait inférieure à 1 pour 100000 (Fromont et al., 2012).

Les formes très tardives (apparition des symptômes après 60 ans) représenteraient 0,6 à 1% des SEP (Roohani et al., 2014) et il a même été rapporté des cas diagnostiqués respectivement à l'âge de 82 et 87 ans (Foster et al., 2014 ; Takeuchi et al., 2008).

Le sex-ratio femme/homme aurait tendance à diminuer après 50 ans mais on retrouve une grande variabilité selon les publications et en fonction des auteurs. Certaines études observent même une inversion du sex-ratio avec une prédominance masculine comme Cossburn et al., en 2012 avec un ratio de 1,5 hommes pour une femme.

Dans cette population, la moyenne d'âge au début des symptômes est estimée à 54-55 ans (Tremlett et al., 2006 ; Roohani et al., 2014).

Des auteurs ont émis certaines hypothèses physiopathologiques afin d'expliquer pourquoi la SEP débute plus rarement après un certain âge. Le CMH 2 est moins exprimé sur les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes) chez le sujet âgé (Pietschmann et al., 2000) et l'atrophie thymique chez le sujet âgé participerait à la protection contre les maladies auto-immunes (Steinmann et al., 1986). En effet, la thymopoièse diminue entraînant une réduction du taux de lymphocytes T et une limitation de la réponse immunitaire aux nouveaux antigènes. Par ailleurs, chez des modèles murins, la production d'IL6 et de TNF alpha par les macrophages diminue avec l'âge (Renshaw et al., 2002). Tout comme dans la SEP de l'adulte jeune, il existerait par ailleurs une susceptibilité génétique de la maladie. En effet, Qiu et coll. ont montré en 2010 que le HLA DRB1*0801 serait plus fréquent chez les SEP tardives par rapport aux SEP classiques et aux patients sains.

Variabilité de présentation clinique

Il est classiquement décrit une évolution plus souvent progressive d'emblée lorsque l'âge de début est plus tardif (Grosset-Janin et al., 2014).

Une névrite optique ou des troubles sensitifs sont les symptômes le plus souvent décrits dans les formes débutant entre 20 et 40 ans, suivis par les troubles moteurs. Après 50 ans, la

symptomatologie se modifie et serait plus souvent en rapport avec un déficit moteur ou des troubles de la marche. En effet, 60 à 70% des patients présentant une SEP de début tardif auraient une présentation motrice monosymptomatique ou des troubles cérébelleux selon Martinelli et al., 2004. Selon Polliack et collaborateurs les symptômes initiaux seraient un déficit moteur chez 63,3 % des patients, puis un déficit sensitif pour 30% des patients, la symptomatologie étant monosymptomatique dans 63,3% des cas et polysymptomatique dans 36,7% des cas (Polliack, et al., 2001).

Les troubles cognitifs peuvent également être un mode de révélation de ces formes tardives (Etgen et al., 2012 ; Calabrese et al., 2015).

Plusieurs cas de la littérature rapportent des formes pseudo tumorales chez la personne âgée, comme on peut également le voir à un âge de début plus classique (Takeuchi et al., 2008 ; Nestler et al., 2012). Dans ce mode de présentation clinique, seul l'examen anatomopathologique peut confirmer le diagnostic. Cependant, l'étude histologique est un acte invasif et n'est pas toujours réalisable en pratique clinique. Le doute diagnostique peut donc persister surtout à partir de 50 ans ou la fréquence des tumeurs cérébrales augmente.

Le problème des critères diagnostiques

Les critères diagnostiques, dont l'intérêt premier est de permettre un diagnostic précoce de la maladie, ne sont pas toujours adaptés à la pratique quotidienne notamment chez les patients présentant une forme tardive de la maladie. Ils ne remplacent pas l'expertise d'un clinicien expérimenté et sont parfois mis en défaut dans certaines populations. L'article princeps décrivant les critères de Poser précise qu'ils sont applicables à des patients dont l'âge est compris entre 10 et 59 ans inclus (Poser et al., 1983).

Les critères de Mac Donald 2001 ne distinguent pas de limite d'âge mais il est précisé qu'ils s'appliquent plus à des individus entre 10 et 59 ans car ces résultats sont extrapolés à partir de données et d'expériences basées sur une population d'adultes présentant une forme typique de la maladie. Il est clairement précisé « qu'une attention particulière doit être portée en cas de début plus précoce ou plus tardif, en cas de présentation clinique atypique, d'évolution atypique » (Mc Donald et al., 2001). En 2010, Polman et collaborateurs émettent des recommandations particulières pour les populations pédiatriques, asiatiques et d'Amérique Latine mais ne font aucune précision concernant l'âge de début de la maladie.

Variabilité sur le plan paraclinique

La recherche de bandes oligoclonales dans le liquide cérébro-spinal (LCS) serait, selon certaines études, aussi fréquemment positive dans les formes du sujet jeune que dans les formes tardives (Qiu, et al., 2010) et peut être très utile en cas de doute diagnostique. L'intérêt des potentiels évoqués visuels est souligné par plusieurs auteurs pour aider au diagnostic même en l'absence de symptomatologie clinique évocatrice (Kis et al., 2008 ; Delalande et al., 2002).

Sur le plan de radiologique, avec l'âge, l'imagerie est décrite comme moins spécifique. De Seze et collaborateurs en 2005 notaient une diminution de la spécificité des critères de Barkhof à 65% chez les SEP de début tardif, et une sensibilité évaluée à 85% alors qu'elles sont respectivement estimées à 78 et 82% dans une population classique (Barkhof et al., 1997).

A l'IRM cérébrale, les hypersignaux peuvent se confondre ou s'associer à des lésions d'origine vasculaire étant donné la fréquence des facteurs de risques cardio-vasculaires à cet âge. Les lésions infratentorielles seraient significativement moins fréquentes chez les patients débutant tardivement leur maladie tout comme la présence d'une prise de contraste après injection de Gadolinium (Kis et al., 2008).

Sur le plan médullaire, les lésions seraient, selon certains auteurs, plus fréquentes à un âge de début tardif (60% selon Delalande et al., 2002 ; 80% des patients selon Kis et al., 2008) alors que d'autres auteurs ne retrouvent que 36% d'IRM médullaires positives (De Seze et al., 2005).

Le problème de la thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, la plupart des traitements validés ont été étudiés chez des patients adultes entre 18 et 55 ans. Les traitements de fond n'ont donc pas été évalués dans une population âgée. L'inflammation étant plus rare dans ce sous-groupe de patients, on peut se poser la question de savoir si les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ont la même efficacité chez ces patients. A noter également le manque de données concernant la tolérance des traitements de fond dans cette population.

Une seule étude a évalué l'influence du traitement par interféron chez les patients présentant une SEP tardive. Elle a montré que les patients débutant tardivement leur maladie bénéficiaient d'un traitement de fond dans une moindre proportion par rapport aux patients ayant une forme classique (20% versus 38% des patients). Le traitement par interféron n'influençait pas significativement l'évolution du handicap et la tolérance n'a pas été évaluée (Shirani et al., 2015).

	SEP classique « vieillissante »	SEP de début tardif
Âge de début	Entre 20 et 40 ans	> 50 ans
Mode de révélation	Neuropathie optique+++ Troubles sensitifs	Atteinte motrice (paraparésie+++) Syndrome cérébelleux
Forme clinique	Rémittente récurrente	Primaire progressive
IRM cérébrale et médullaire	Lésions supra-tentorielles++ Prise de contraste fréquente	Lésions médullaires++ Moins de prises de contraste Hypersignaux sus-tentoriels moins spécifiques (leucoaraïose++)
LCR	Pléiocytose fréquente Hyperprotéinorachie et bandes oligoclonales	Pléiocytose moins fréquente Hyperprotéinorachie et bandes oligoclonales
Potentiels évoqués	Allongement de latence et/ou baisse d'amplitude	Anomalies moins spécifiques avec l'âge
Traitement	Bonne réponse des poussées à la corticothérapie	Moindre réponse à la corticothérapie
Évolution	Atteinte EDSS = 6 en 27 ans d'évolution en moyenne	Progression plus rapide (en moyenne, 17 ans vers EDSS = 6)

Illustration 5. Tableau comparatif entre la SEP classique et la SEP de début tardif. *D'après Grosset-Jannin et Al , Pratique Neurologique, 2014.*

Problématique et objectif

Dans la littérature, le premier article sur la SEP de début tardif a été, à notre connaissance, publié en 1945 (Friedman et al.). Depuis, les formes tardives font le plus souvent l'objet de case report et les études publiées sont peu nombreuses ou avec un faible effectif de patients. L'étude la plus importante sur le sujet est également une des plus récentes. Publiée en 2015, elle compare 358 patients ayant une SEP de début tardif à 5627 patients ayant une SEP de début classique, recrutés entre août 1980 et décembre 2004 dans la base de données British Columbia (Canada) (Shirani et al., 2015).

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population, nous serons amenés à voir de plus en plus de formes tardives et très tardives de sclérose en plaques.

L'objectif de cette étude était de décrire les données épidémiologiques (âge de début, sex-ratio), les données cliniques (mode évolutif, symptomatologie initiale, évolution du handicap et modalités de traitement) et les données paracliniques (résultats de la ponction lombaire et de l'imagerie cérébrale et médullaire) des patients débutant leur sclérose en plaques à partir de l'âge de 50 ans, dans la région du grand Ouest. Le but de cette observation étant d'améliorer la démarche diagnostique et la prise en charge de ces patients.

MATERIELS ET MÉTHODES

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective bicentrique incluant les services de neurologie des CHU de Nantes et de Rennes.

Les patients inclus ont été recrutés via la base de données EDMUS. La base EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) est une base de donnée informatisée, développée en 1976 par le Professeur Confavreux des Hospices Civils de Lyon qui regroupe les patients atteints de sclérose en plaques et de maladies inflammatoires du SNC apparentées. Cette base de données a pour but de stocker un grand nombre de données épidémiologiques, cliniques et paracliniques sous une nomenclature standardisée et de pouvoir ainsi facilement partager et exploiter les informations. L'avantage de cette base est l'utilisation d'un langage commun afin de pouvoir comparer les données de centres différents. La base regroupe l'ensemble des patients atteints de maladies inflammatoires du SNC ayant consulté au moins une fois en neurologie au CHU de Nantes ou de Rennes. Pour chaque patient, les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques sont colligées. La base de données est régulièrement mise à jour de manière prospective par les attachés de recherche clinique grâce aux informations collectées lors des consultations de suivi.

Patients

Les critères de recherche pour l'extraction des patients étaient une SEP cliniquement définie ou biologiquement définie selon les critères de Poser ou définie selon les critères de Mac Donald, un début de la maladie entre le 1er janvier 1994 et le 31 décembre 2014 inclus et un âge de début des symptômes supérieur ou égal à 50 ans. La date des premiers symptômes a été assimilée à la date de début de la maladie.

Les critères d'exclusion étaient un diagnostic de SEP posé après l'âge de 50 ans si les symptômes avaient débuté avant 50 ans, un doute diagnostique consigné dans le dossier malgré les critères de Poser ou de Mac Donald, un syndrome cliniquement ou radiologiquement isolé, une suspicion de maladie du spectre NMO et/ou une positivité des anticorps anti NMO.

Nous avons recueilli, pour chaque patient, l'âge de début des symptômes ainsi que le sexe.

Données cliniques

Le mode évolutif de la maladie était classé selon les catégories suivantes habituellement utilisées : SEP de forme rémittente-récurrente et SEP primaire progressive (Lublin et al., 1996 ; Kremenchutzky et al., 2006). Pour les formes rémittentes-récurrentes, le nombre de patients ainsi

que délai de conversion en phase secondairement progressive étaient calculés le cas échéant. La définition d'une poussée était celle habituellement utilisée dans la littérature (Lublin et al., 1996). Le type de première poussée était classé selon les sept catégories suivantes : atteinte sensitive ou motrice des membres, troubles de la marche sans précision (sp), atteinte de la fosse postérieure et du tronc cérébral (troubles oculomoteurs, atteinte faciale sensitive ou motrice, atteinte vestibulo-cochléaire, troubles de la parole et de la déglutition, nausées/hoquet incoercibles, ataxie cérébelleuse ou vestibulaire), névrite optique, atteinte psychiatrique/cognitive, troubles sphinctériens/sexuels. La poussée était cotée « autre » si les symptômes présentés par le patient ne correspondaient à aucune des catégories précédemment citées. Une poussée était considérée comme polysymptomatique si elle associait au moins deux types de symptômes.

Evaluation du handicap

Les délais moyens pour atteindre les EDSS irréversibles 4 et 6 par rapport au début de la maladie ont été calculés, ainsi que la moyenne d'âge. Dans la sclérose en plaques, le handicap se mesure grâce à l'échelle spécifique de Kurtzke ou EDSS (Expanded Disability Status Scale) publiée en 1983 qui varie de 0 à 10, correspondant respectivement à un patient asymptomatique et à un décès en lien avec la sclérose en plaques (Kurtzke et al., 1983). C'est une échelle clinique, basée essentiellement sur le handicap moteur à la marche. Un EDSS 4 correspond à une gêne fonctionnelle relativement importante chez un patient autonome pour la marche, capable de marcher 500 mètres environ sans aide ni repos. L'EDSS 6 correspond à la nécessité d'utiliser une aide unilatérale constante ou intermittente pour parcourir 100 mètres (cf annexe 6). Le handicap était considéré comme irréversible lorsque le score EDSS atteint persistait au moins 6 mois en dehors de toute rechute transitoire ou liée à une poussée.

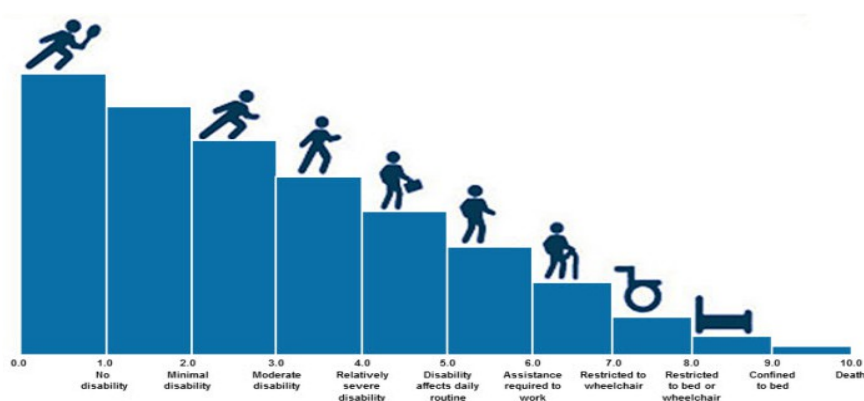


Illustration 6. Echelle EDSS. *Source internet.*

Données paracliniques

Les résultats de la recherche de bandes oligoclonales (BOC) dans le liquide cérébro-spinal (LCS) ont été recueillis. La présence de BOC était retenue si le dossier mentionnait un profil oligoclonal ou une synthèse intrathécale d'immunoglobulines. Le résultat de la ponction lombaire était classé comme « douteux ou non renseigné » si la recherche de BOC était équivoque ou non mentionnée dans le dossier ou s'il était décrit un profil inflammatoire sans plus de précisions.

Concernant les données des imageries cérébrales, nous avons recherché la présence d'au moins une prise de contraste après injection de gadolinium sur la première IRM disponible dans la base de données ainsi que sur une IRM de suivi réalisée au moins un mois après la première. Une IRM médullaire était considérée comme positive si elle mettait en évidence au moins une lésion en hypersignal T2.

Traitements de fond

Les différents traitements de fond mis en route étaient classés selon les catégories suivantes : traitements de première ligne (interférons bêta, acétate de glatiramère, diméthyl-fumarate, tériflunomide) ; traitements de seconde ou de troisième ligne (natalizumab, fingolimod, mitoxantrone) ; traitements immunosuppresseurs prescrits habituellement dans la SEP mais hors AMM (azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, mycophénolate mofétil) ou corticothérapie mensuelle en bolus.

Nous avons recueilli le pourcentage de patients ayant reçu au moins un traitement de fond pendant la durée de l'étude ainsi que le pourcentage de patients traités à la fin de la durée d'observation. Parmi les patients ayant reçu au moins un traitement de fond nous avons regardé quelle était la stratégie thérapeutique utilisée pour choisir le traitement de seconde intention. Pour cela, les patients bénéficiant d'un traitement de seconde intention étaient répartis en trois groupes : poursuite de la même classe thérapeutique, stratégie d'intensification (passage à un traitement de seconde ou troisième ligne ou à un immunosuppresseur) et stratégie de relais par un traitement de palier inférieur.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées par leur valeurs absolues et pourcentages et les variables qualitatives par leurs moyennes \pm écarts-types. Nous avons tout d'abord décrit la population dans son ensemble puis les patients ont été répartis en deux groupes en fonction du mode évolutif initial de la maladie (rémittent ou progressif d'emblée). Les paramètres démographiques, cliniques, et paracliniques ont été comparés entre chacun des deux groupes.

Un test de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, un test du Chi² a été utilisé ou un test exact de Fischer lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5. La méthode de Kaplan Meier a été choisie pour représenter graphiquement les délais pour atteindre les EDSS 4 et 6 par rapport au début de la maladie en fonction du mode évolutif initial. Un $p < 0,05$ était considéré comme seuil de significativité statistique.

RÉSULTATS

Patients

L'extraction des données a été réalisée les 26 juin et 10 juillet 2015 respectivement pour Nantes et Rennes. Cent soixante-dix-huit patients ont été extraits initialement grâce aux critères d'inclusion de l'étude (Nantes, n=90 ; Rennes n=88). La SEP de début tardif représentait 6,59% de la population SEP de la base de données (Nantes, 90/959=9,38% ; Rennes, 88/1743=5,05%).

Pour l'analyse des données, 165 patients ont été inclus (Nantes, n=83 ; Rennes, n=82). Sept patients de la ville de Nantes ont été exclus (antécédents d'épisodes neurologiques transitoires avant l'âge de 50 ans, n=1 ; doute diagnostique, n=1 ; SCI, n=1 ; suspicion de maladie du spectre NMO ou positivité des anticorps anti NMO, n=4) et 6 patients de la ville de Rennes (doute diagnostique, n=1 ; SCI, n=2 ; suspicion de maladie du spectre NMO ou positivité des anticorps anti NMO, n=3).

L'âge moyen au début des symptômes était de 55,2 ans \pm 4,6 ans (Nantes, 55,8 \pm 5,0 ans, maximum : 76 ans ; Rennes, 54,5 \pm 4,2 ans, maximum : 74 ans).

La population se composait de 109 femmes pour 56 hommes soit un sex-ratio de 1,9 (Nantes, 59 femmes/24 hommes, sex-ratio : 2,5 ; Rennes, 50 femmes/32 hommes, sex-ratio : 1,6).

La durée moyenne de suivi entre le début des symptômes et la dernière visite était de 8,1 \pm 4,4 ans (Nantes 8,7 \pm 4,6 ans ; Rennes, 7,5 \pm 4,1 ans).

Données cliniques

Le mode évolutif de la maladie était rémittent dans 87 cas (52,7%) et progressif d'emblée dans 78 cas (47,3%). Parmi les formes rémittentes-récurrentes, 27 patients (31%) ont présenté une évolution vers une forme secondairement progressive dans un délai moyen de 6,1 \pm 3,8 ans (0,4 -14 ans). Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Modes évolutifs de la sclérose en plaques.

Formes de SEP	Nantes	Rennes	Total
Forme RR, n (%)	44 (53,0)	43 (52,4)	87 (52,7)
Dont forme SP, n (%)	15 (34,1)	12 (27,9)	27 (31,0)
Forme PP, n (%)	39 (47,0)	39 (47,6)	78 (47,3)
Total, n	83	82	165

Forme RR, rémittente-récurrente ; SP, secondairement progressive ; PP, primaire progressive

Quarante-trois pour cent des patients ont débuté leur maladie par des troubles sensitifs et 31,5% par des troubles moteurs des membres. Dix-neuf patients (11,5%) présentaient initialement des troubles de la marche sans autre précision dans le dossier médical. Des signes témoignant d'une atteinte de la fosse postérieure ou du tronc cérébral étaient présents chez 27 patients (16,4%), une névrite optique inaugurale était retrouvée chez 25 patients (15,2%). Parmi ces derniers, 8 patients présentaient un autre symptôme associé (trouble moteur, n=2 ; trouble sensitif, n=2 ; trouble sensitivo-moteur, n=2 ; trouble de la marche sp, n=1 ; atteinte des paires crâniennes, n=1).

Les troubles sphinctériens concernaient 13,3% des patients au début de la maladie.

La présentation initiale était monosymptomatique pour 114 patients (69,1%) et polysymptomatique chez 51 patients (30,9%). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Symptômes initiaux de la maladie.

Symptômes	Nantes (n=83)	Rennes (n=82)	Total (n=165)
Répartition des symptômes pour les patients monosymptomatiques :			
Sensitif pur, n (%)	26 (31,3)	10 (12,2)	36 (21,8)
Moteur pur, n (%)	11 (13,3)	16 (19,5)	27 (16,4)
Troubles de la marche sp, n (%)	6 (7,2)	8 (9,8)	14 (8,5)
Fosse postérieure/TC isolé, n (%)	9 (10,8)	8 (9,8)	17 (10,3)
Névrite optique isolée, n (%)	6 (7,2)	11 (13,4)	17 (10,3)
Psychiatrique/cognitif pur, n (%)	1 (1,2)	0	1 (0,6)
Autre, n (%)	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (1,2)
Répartition des symptômes parmi l'ensemble des patients :			
Sensitif, n (%)	42 (50,6)	29 (35,4)	71 (43,0)
Moteur, n (%)	19 (22,9)	33 (40,2)	52 (31,5)
Troubles de la marche sp, n (%)	9 (10,8)	10 (12,2)	19 (11,5)
Fosse postérieure/TC, n (%)	13 (15,7)	14 (17,1)	27 (16,4)
Névrite optique, n (%)	9 (10,8)	16 (19,5)	25 (15,2)
Psychiatrique/cognitif, n (%)	3 (3,6)	2 (2,4)	5 (3,0)
Troubles sphinctériens, n (%)	11 (13,3)	11 (13,4)	22 (13,3)
Monosymptomatique, n (%)	60 (72,3)	54 (65,9)	114 (69,1)
Polysymptomatique, n (%)	23 (27,7)	28 (34,1)	51 (30,9)

Sp, sans précision ; TC, tronc cérébral.

Évaluation du handicap

Lors de l'extraction des données, 84 patients (50,9%) avaient atteint l'EDSS irréversible de 4 et 53 patients (32,1%) l'EDSS 6. Le délai moyen pour atteindre l'EDSS 4 par rapport au début de maladie était de $5,0 \pm 3,9$ ans. Il était de $6,6 \pm 4,2$ ans pour atteindre l'EDSS 6 par rapport au début des symptômes. L'âge moyen à l'EDSS 4 et 6 était respectivement de $60,1 \pm 5,5$ et $62,5 \pm 6,2$ ans. Les résultats sont consignés dans le tableau 3. Pour 25 patients, la date de l'EDSS 4 n'a pas pu être précisée en raison de données non renseignées dans les dossiers (EDSS > 4 lors de la première consultation, n=7 ; séquelles motrices de pathologies antérieures, n=3 ; données non renseignées, n=15). La date d'atteinte de l'EDSS 6 n'était pas connue pour 6 patients (EDSS > 6 lors de la première consultation, n=3 ; séquelles motrices de pathologies antérieures, n=2 ; données non renseignées, n=1).

Tableau 3. Évolution du handicap irréversible.

	Nantes (n=83)	Rennes (n=82)	Total (n=165)
Patients ayant atteint EDSS 4, n (%)	43 (51,8)	41 (50,0)	84 (50,9)
Patients ayant atteint EDSS 6, n (%)	31 (37,3)	22 (26,8)	53 (32,1)
Délai moyen pour EDSS 4, années	$5,8 \pm 3,6$	$4,3 \pm 3,9$	$5,0 \pm 3,9$
Délai moyen pour EDSS 6, années	$7,2 \pm 4,6$	$6,0 \pm 3,6$	$6,6 \pm 4,2$
Age moyen à l'EDSS 4, ans	$61,6 \pm 6,3$	$59,1 \pm 4,8$	$60,1 \pm 5,5$
Age moyen à l'EDSS 6, ans	$63,9 \pm 7,2$	$60,7 \pm 4,2$	$62,5 \pm 6,2$

EDSS, Expanded Disability Status Scale

Données paracliniques

Les résultats de la ponction lombaire étaient disponibles pour 143 patients (86,7%), parmi ces derniers la recherche de bandes oligoclonales était positive chez 112 patients (78,3%). Pour 21 patients, la recherche de BOC était négative et pour 10 patients les résultats n'étaient pas renseignés dans le dossier ou considérés comme douteux (Tableau 4).

Tableau 4. Résultats de la recherche de bandes oligoclonales à la ponction lombaire.

Résultats de la PL	Nantes (n=71)	Rennes (n=72)	Total (n=143)
BOC +, n (%)	56 (78,9)	56 (77,8)	112 (78,3)
BOC -, n (%)	12 (16,9)	9 (12,5)	21 (14,7)
NR ou douteux, n (%)	3 (4,2)	7 (9,7)	10 (7,0)

PL, ponction lombaire ; BOC, bandes oligoclonales ; NR, non renseigné.

Concernant l'imagerie, une IRM cérébrale initiale était documentée chez 120 patients (72,7%), 32 avaient une prise de contraste sur la première IRM disponible dans la base de données. Parmi les patients n'ayant pas de prise de contraste lors de la première imagerie (n=88), 20 avaient au moins une prise de gadolinium sur une des imageries de suivi.

Une IRM médullaire a été réalisée chez 126 patients (76,4%) ; elle mettait en évidence au moins un hypersignal en séquence T2 chez 107 patients (84,9%). Les résultats des différentes imageries sont consignés dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats des imageries cérébrales et médullaires.

Nantes (n=83)		Rennes (n=82)		Total (n=165)	
IRM, n (%)	PC, n (%)	IRM, n (%)	PC, n (%)	IRM, n (%)	PC, n (%)
IRM initiale, 74 (89,2)	20 (27,0)	IRM initiale, 46 (56,1)	12 (26,1)	IRM initiale, 120 (72,7)	32 (26,7)
IRM suivi, 77 (92,8)	27 (35,1)	IRM suivi, n=68 (82,9)	21 (30,9)	IRM suivi, 145 (87,9)	48 (33,1)
IRM médullaire, n (%)	Hypersignal T2, n (%)	IRM médullaire, n (%)	Hypersignal T2, n (%)	IRM médullaire, n (%)	Hypersignal T2, n (%)
67 (80,7)	60 (89,6)	59 (72,0)	47 (79,7)	126 (76,4)	107 (84,9)

IRM, imagerie par résonance magnétique ; PC, prise de contraste.

Traitements de fond

Les données concernant les traitements étaient disponibles pour tous les patients. Soixante trois patients (38,2%) n'ont bénéficié d'aucun traitement de fond durant la durée d'observation de l'étude. Parmi les 102 patients traités initialement, 52 avaient un traitement de 1ère ligne par interféron ou acétate de glatiramère, 16 étaient sous mitoxantrone, 24 étaient traités par immunosuppresseurs hors AMM, 7 par corticothérapie mensuelle et 3 patients étaient inclus dans un protocole de recherche (Tableau 6).

A la fin de l'étude, 106 patients (64,2%) n'avaient aucun traitement de fond, et 59 patients (35,8%) bénéficiaient toujours d'un traitement. Parmi ces derniers, on comptait 43 patients de forme RR dont 7 de forme SP et 16 patients avec une forme PP (Tableau 8).

Tableau 6. Traitements de fond de première intention en fonction du mode évolutif de la sclérose en plaques.

Traitement de fond initial	Nantes n=83		Rennes n=82		Total n=165	
	Début rémittent n=44	Début progressif n=39	Début rémittent n=43	Début progressif n=39	Début rémittent n=87	Début progressif n=78
Patients traités, n (%)	34 (77,3)	26 (66,7)	28 (65,1)	14 (35,9)	62 (71,3)	40 (51,3)
1ère ligne, n (%) :	28 (82,4)	1 (3,8)	22 (78,6)	1 (7,1)	50 (80,6)	2 (5,0)
Interféron	21	1	12	0	33	1
Acétate de glatiramère	3	0	8	1	11	1
Diméthyl fumarate	3	0	1	0	4	0
Tériflunomide	1	0	1	0	2	0
2ème et 3ème ligne, n (%) :	2 (5,9)	2 (7,7)	5 (17,9)	7 (50,0)	7 (11,3)	9 (22,5)
Fingolimod	0	0	0	0	0	0
Natalizumab	0	0	0	0	0	0
Mitoxantrone	2	2	5	7	7	9
IS hors AMM, n (%) :	3 (8,8)	15 (57,7)	1 (3,5)	5 (35,7)	4 (6,5)	20 (50,0)
Azathioprine	0	2	1	1	1	3
Cyclophosphamide	1	8	0	0	1	8
Méthotrexate	1	2	0	4	1	6
Mycophénolate mofétil	1	3	0	0	1	3
Corticothérapie, n (%)	0	6 (23,1)	0	1 (7,1)	0	7 (17,5)
Protocole, n (%)	1 (2,9)	2 (7,7)	0	0	1 (1,6)	2 (5,0)

IS, Immunosuppresseurs.

Tableau 7. Traitements de seconde intention en fonction du mode évolutif de la sclérose en plaques parmi les patients ayant reçu un premier traitement.

Traitements de fond de seconde intention	Nantes n=60		Rennes n=42		Total n=102	
	Début rémittent n=34	Début progressif n=26	Début rémittent n=28	Début progressif n=14	Début rémittent n=62	Début progressif n=40
Arrêt du traitement, n (%)	5 (14,7)	10 (38,5)	6 (21,4)	7 (50,0)	11 (17,7)	17 (42,5)
Patients traités, n (%)	29 (85,3)	16 (61,5)	22 (78,6)	7 (50,0)	51 (82,3)	23 (57,5)
Poursuite du TTT initial, n (%)	8 (27,6)	7 (43,8)	11 (50,0)	3 (42,9)	19 (37,3)	10 (43,5)
Modification de TTT, n (%) :	21 (72,4)	9 (56,3)	11 (50,0)	4 (57,1)	32 (62,7)	13 (56,5)
Poursuite de même classe	11	4	2	0	13	4
Intensification	10	3	6	1	16	4
Relais IS/ 2ème/3ème ligne → 1ère ligne	0	2	3	3	3	5

TTT, traitement ; Intensification, passage au palier supérieur ; Relais, passage au palier inférieur

Tableau 8. Répartition des traitements de fond à la fin de l'observation.

Traitements de fond à la fin de l'étude	Nantes n=83		Rennes n=82		Total n=165	
	Début rémittent n=44	Début progressif n=39	Début rémittent n=43	Début progressif n=39	Début rémittent n=87	Début progressif n=78
Patients traités, n (%)	26 (59,1)	12 (30,8)	17 (39,5)	4 (10,3)	43 (49,4)	16 (20,5)
1ère ligne, n (%) :	15 (57,7)	0	15 (88,2)	1 (25,0)	30 (69,8)	1 (6,3)
Interféron	4	-	6	0	10	1
Acétate de glatiramère	3	-	7	1	10	0
Diméthyl fumarate	5	-	1	0	6	0
Tériflunomide	3	-	1	0	4	0
2ème et 3ème ligne, n (%) :	6 (23,1)	0	1 (5,9)	0	7 (16,3)	0
Fingolimod	2	-	1	-	3	-
Natalizumab	3	-	0	-	3	-
Mitoxantrone	1	-	0	-	1	-
IS hors AMM, n (%) :	5 (19,2)	10 (83,3)	1 (5,9)	2 (50,0)	6 (14,0)	12 (75,0)
Azathioprine	1	2	0	1	1	3
Cyclophosphamide	1	1	0	0	1	1
Méthotrexate	0	0	0	1	0	1
Mycophénolate mofétil	3	7	1	0	4	7
Corticothérapie, n (%)	0	0	0	1 (25,0)	0	1 (6,3)
Protocole, n (%)	0	2 (16,7)	0	0	0	2 (12,5)

IS, Immunosuppresseurs.

Comparaison selon le mode évolutif de la maladie

Les femmes évoluaient plus souvent sur un mode rémittent et les hommes selon un mode progressif d'emblée (79,3% des SEP rémittentes étaient des femmes et 48,7% des SEP progressives étaient des hommes). Il n'y avait pas de différence concernant l'âge de début de la maladie entre SEP progressive et rémittente. Des troubles de la marche initiaux étaient plus souvent décrits chez les patients présentant une SEP progressive par rapport aux patients avec un mode de début rémittent. Une atteinte motrice pure était également plus fréquemment retrouvée chez les patients progressifs (24,4% vs 9,2% ; $p=0,02$). Au contraire, les patients avec un mode de début rémittent avaient plus de névrite optique et de symptômes en rapport avec une atteinte de fosse postérieure que les patients évoluant sur un mode progressif d'emblée. Il n'y avait pas plus de patients progressifs présentant une première poussée polysymptomatique.

Le pourcentage de patients ayant atteint un EDSS irréversible de 4 et 6 était plus élevé chez les SEP progressives d'emblée ; en revanche, le délai n'était pas significativement différent. Les patients ayant une forme rémittente présentaient significativement plus de prise de contraste à l'imagerie que les patients évoluant progressivement. La présence d'hypersignaux à l'IRM médullaire était identique dans les deux groupes. Comme attendu, les patients évoluant sur un mode progressif d'emblée bénéficiaient moins souvent d'un traitement de fond (Tableau 9).

Tableau 9. Comparaison des données cliniques et paracliniques en fonction du mode évolutif.

	SEP RR (n=87)	SEP PP (n=78)	p
Age de début	54,8 ± 4,8	55,6 ± 4,5	0,08 ^a
Sexe :			
Homme, n (%)	18 (20,7)	38 (48,7)	< 0,001 ^b
Femme, n (%)	69 (79,3)	40 (51,3)	-
Symptômes initiaux chez les patients monosymptomatiques :			
Sensitif pur, n (%)	18 (20,7)	18 (23,1)	0,86 ^b
Moteur pur, n (%)	8 (9,2)	19 (24,4)	0,02 ^b
Troubles de la marche sp isolés, n (%)	2 (2,3)	12 (15,4)	0,006 ^b
Fosse postérieure/TC isolé, n (%)	13 (14,9)	4 (5,1)	0,04 ^b
Névrite optique isolée, n (%)	15 (17,2)	2 (2,6)	0,005 ^b
Psychiatrique/cognitif pur, n (%)	0	1 (1,3)	0,47 ^b
Autre, n (%)	2 (2,3)	0	0,50 ^b
Symptômes initiaux parmi l'ensemble des patients :			
Sensitif, n (%)	39 (44,8)	32 (41,0)	0,74 ^b
Moteur, n (%)	22 (25,3)	30 (38,5)	0,09 ^b
Troubles de la marche sp, n (%)	4 (4,6)	15 (19,2)	0,007 ^b
Fosse postérieure/TC, n (%)	20 (23,0)	7 (9,0)	0,03 ^b
Névrite optique, n (%)	22 (25,3)	3 (3,8)	< 0,001 ^b
Psychiatrique/cognitif, n (%)	1 (1,1)	4 (5,1)	0,19 ^b
Troubles sphinctériens, n (%)	7 (8,0)	15 (19,2)	0,06 ^b
Monosymptomatique, n (%)	58 (66,7)	56 (71,8)	0,59 ^b
Polysymptomatique, n (%)	29 (33,3)	22 (28,2)	-
Handicap :			
EDSS 4, n (%)	28 (32,2)	56 (71,8)	< 0,001 ^b
Délai EDSS 4, années	5,0 ± 3,7	5,0 ± 3,9	0,80 ^a
EDSS 6, n (%)	15 (17,2)	38 (48,8)	< 0,001 ^b
Délai EDSS 6, années	6,7 ± 4,3	6,6 ± 4,2	0,90 ^a
PL, n (%) :			
BOC positive, n (%)	58 (80,6)	54 (76,1)	0,65 ^b
IRM :			
PC 1ère IRM, n (%)	25/64 (39,1)	7/56 (12,5)	0,002 ^b
PC IRM suivi, n (%)	39/79 (49,4)	9/66 (13,6)	< 0,001 ^b
Hypersignal T2 IRM médullaire, n (%)	51/60 (85,0)	56/66 (84,8)	0,82 ^b
Patients traités initialement, n (%)	62 (71,3)	40 (51,3)	0,01 ^b
Patients traités à la fin, n (%)	43 (49,4)	16 (20,5)	< 0,001 ^b

TC, tronc cérébral ; PL, ponction lombaire ; BOC, bandes oligoclonales ; PC, prise de contraste

La forme évolutive initiale influençait l'accumulation du handicap. En effet, les patients progressifs évoluaient plus rapidement vers l'EDSS 4 et 6 par rapport aux patients rémittents (figures 1 et 2).

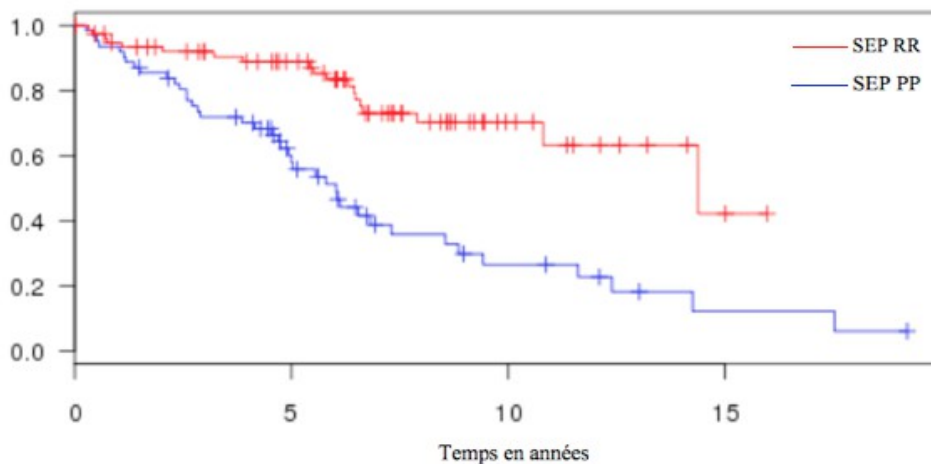


Figure 1. Courbe de Kaplan Meier pour atteindre l'EDSS 4 à partir du début de la maladie selon la forme évolutive initiale. $p < 0,001$.

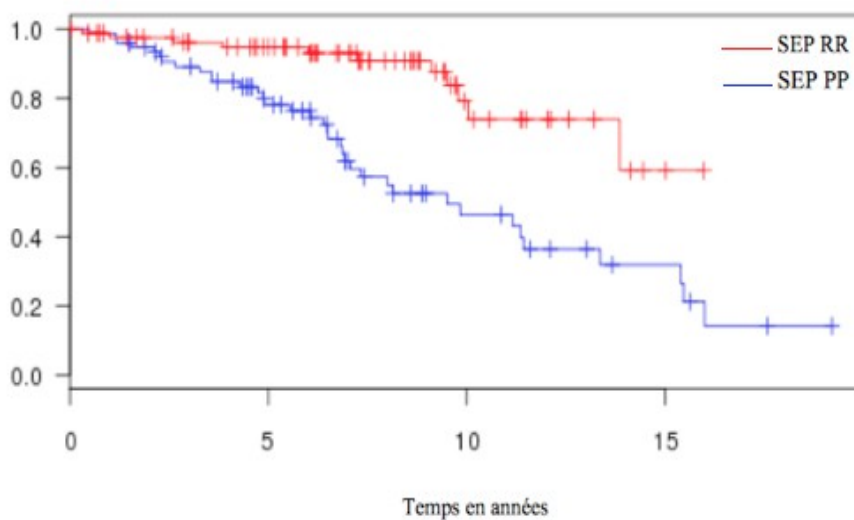


Figure 2. Courbe de Kaplan Meier pour atteindre l'EDSS 6 à partir du début de la maladie selon la forme évolutive initiale. $p < 0,001$.

DISCUSSION

Comparaison des résultats entre les deux villes

L'âge moyen au début des symptômes était identique dans les deux cohortes (environ 55 ans). Le sex-ratio était de 2,5 à Nantes et 1,6 à Rennes. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs pouvant expliquer cette différence. La durée moyenne de suivi entre le début de la maladie et la dernière consultation était identique dans les deux villes. Le pourcentage de formes rémittentes et progressives était identique dans les deux cohortes, avec 47% de formes PP et 53% de formes RR. Parmi les patients rémittents, entre 30 et 34% ont évolué vers une forme secondairement progressive durant la durée d'observation. En revanche, le délai moyen de conversion en forme SP était de 5 ans pour Rennes et 8 ans pour Nantes. Cette différence pourrait être expliquée par un mode de suivi des patients différent entre les deux villes. En effet, à Nantes les patients répertoriés dans la base de données sont le plus souvent suivis au CHU. Au contraire, à Rennes, les patients ayant une évolution moins péjorative tendent à être suivis en ville. Ainsi certains patients peuvent être perdus de vue et les dernières données incomplètes.

Concernant le mode de révélation de la maladie, la répartition des symptômes n'était pas tout à fait identique entre les deux centres. Les troubles sensitifs purs étaient retrouvés plus fréquemment à Nantes qu'à Rennes (30% versus 12% ; $p=0,018$). Des troubles moteurs purs ou une névrite optique inaugurale étaient plus fréquemment notifiés à Rennes qu'à Nantes sans que la différence ne soit statistiquement significative ($p=0,38$ et $0,29$ respectivement). La répartition des autres symptômes était identique. Les formes polysymptomatiques initiales représentaient 30 à 34% des patients. La différence observée entre les deux villes concernant les troubles sensitifs initiaux pourrait être expliquée par un mode de déclaration ou de recueil différent.

Concernant l'évolution du handicap, le pourcentage de patients atteignant les EDSS 4 et 6 était identique. En revanche, le délai pour atteindre l'EDSS 4 par rapport au début de la maladie était statistiquement plus court à Rennes. Il n'y avait pas de différence entre les deux villes concernant le délai pour atteindre l'EDSS 6.

Le nombre de ponctions lombaires réalisées et le pourcentage de bandes oligoclonales positives étaient identiques entre les deux centres (respectivement 87% et 78%). Le pourcentage d'IRM objectivant une prise de contraste après injection de gadolinium sur la première imagerie ou sur une imagerie de suivi était identique (30%). Le nombre d'IRM médullaires disponibles était différent entre les deux centres sans être significatif (81% des patients à Nantes, 72% des patients à Rennes ; $p=0,25$). L'IRM médullaire, lorsqu'elle était réalisée, mettait en évidence des hypersignaux évocateurs de la maladie dans 90% des cas à Nantes et dans 80% des cas à Rennes. On peut

imaginer que les patients diagnostiqués plus récemment bénéficient plus facilement d'une IRM médullaire grâce à l'amélioration de la qualité et de la disponibilité de l'examen.

Le pourcentage de patients traités était différent entre les deux villes. En effet, pour les formes rémittentes 77% des patients Nantais avaient reçu au moins un traitement de fond, contre 65% des Rennais. A la fin de la période d'observation, à Nantes, 60% des patients étaient traités contre 40% à Rennes. La stratégie thérapeutique était propre à chaque centre. Ces différences peuvent être liées au fait que la base Nantaise est plus récente (acquisition de la base EDMUS en 2005), alors que la base Rennaise est plus ancienne et informatisée depuis 1996. Les modalités de traitement ayant considérablement évolué en dix ans et des pratiques thérapeutiques différentes rendent compte de cette variabilité entre les centres.

Dans cette étude, notre population était, dans son ensemble, assez homogène concernant les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques. Ceci nous a permis de comparer l'ensemble de nos patients aux données de la littérature sur la SEP de début tardif.

Données de la littérature sur la sclérose en plaques de début tardif

Peu d'études sur le sujet ont été publiées dans la littérature. Certains auteurs ont étudié les patients débutant leur maladie après 40 ans (Cazzullo et al., 1978), 45 ans (Lyon-Caen et al., 1985) ou encore 60 ans (Hooge et al., 1992). Au fil des années, la définition de la SEP de début tardif s'est uniformisée avec un âge de début à partir de 50 ans. Les études descriptives publiées restent peu nombreuses, avec un effectif de patients relativement faible et elles n'analysent pas l'évolution du handicap (Polliack et al. 2001 ; Delalande et al., 2002 ; Arias et al., 2010 ; Roohani et al., 2014). Des études cas/témoins ont été publiées, avec des effectifs plus conséquents et avaient le plus souvent pour but de comparer la progression du handicap entre les patients présentant une SEP classique de l'adulte jeune et les patients débutant tardivement leur maladie (Tremlett et al., 2006 ; Kis et al., 2008 ; Qiu et al. 2010 ; Bove et al., 2012 ; Shirani et al., 2015). Seules deux études cas/témoins évaluent les données paracliniques entre les deux populations avec des résultats inhomogènes (Kis et al., 2008 ; Qiu et al., 2010). Très peu d'études évaluent l'influence d'un traitement de fond sur l'évolution du handicap dans ce sous groupe de patients (Shirani et al., 2015). Le tableau 10 résume les résultats des différents articles sur la sclérose en plaques de début tardif publiés dans la littérature.

Notre étude observationnelle de 165 patients met en évidence une fréquence de SEP tardive de 6,59% au sein de la population de SEP, un âge moyen au début des symptômes de 55 ans et un sex-ratio de 1,9 femmes pour 1 homme. Les formes rémittentes représentaient 53% des patients dont 30% ont évolué vers une forme secondairement progressive. La forme primaire progressive concernait 47% des patients. La proportion de SEP tardives au sein de la population de patients varie en fonction des articles. Elle est évaluée entre 3,5 et 8,8%. Les données de notre étude concernant le sex-ratio et l'âge de début des symptômes sont comparables à celles retrouvées dans la littérature. La répartition des formes évolutives est variable selon les auteurs. Shirani et coll. trouvaient comme nous 58% de formes RR et 42% de formes PP. Au contraire, selon Roohani et collaborateurs ou Bove et coll., il y aurait une moindre proportion de formes progressives d'emblée (20% et 25% respectivement). Ce pourcentage paraît très faible par rapport aux données des autres études.

La symptomatologie initiale est polysymptomatique pour 30% des patients ; ce résultat est comparable avec les données de la littérature. Notre étude retrouve une symptomatologie motrice initiale chez 31,5% des patients. Les données de la littérature, à ce sujet, varient entre 30 et 80% des patients selon les études (Arias et al, 2010 ; Kis et al, 2008). Les troubles cognitifs ou psychiatriques peuvent être un mode de révélation dans 3% des cas de SEP du sujet âgé (Bove et al., 2012 ; Polliack et al., 2001) ; nous retrouvons la même fréquence. Il est difficile de connaître les modes de recueil de chaque étude qui peuvent varier selon les examinateurs. Les résultats sont donc à comparer avec précaution.

Nous n'avons pas pu calculer l'EDSS au diagnostic, les patients étant le plus souvent adressés pour avis spécialisé et évoluant depuis plusieurs années. Kis et al., retrouvaient un EDSS moyen au premier examen de 3,5 pour les patients débutant tardivement leur maladie. Selon Arias et coll., le score EDSS au diagnostic était ≤ 4 dans 67% des cas, entre 4,5 et 6 pour 22% des patients et > 6 pour 11%, mais l'étude ne portait que sur 18 cas.

Chez les patients de plus de 50 ans, le délai médian pour atteindre l'EDSS 4 puis 6 par rapport au début de la maladie est estimé à 5 et 10 ans respectivement (estimation par la méthode de Kaplan Meier). L'âge médian est estimé à 57 ans pour l'EDSS 4 et 65 ans pour l'EDSS 6 (Confavreux et al. 2006 ; Debouverie et al., 2008 ; Leray et al., 2010). Dans notre étude, les délais moyens étaient de 5 et 7 ans et les patients avaient en moyenne 60 ans à l'EDSS 4 et 63 ans à l'EDSS 6 mais nous ne pouvons pas comparer nos résultats à ceux de la littérature car nous n'avons pas utilisé la même méthodologie statistique. En effet, dans notre étude, nous avons calculé des moyennes, alors que la méthode de Kaplan Meier permet d'estimer le délai de survenue d'un événement tout en prenant en compte les données censurées.

Nous avons noté plus de formes RR chez les femmes et de formes PP chez les hommes. Bove et al., trouvent des résultats identiques avec plus de formes progressives initiales chez les hommes. Nous avons également mis en évidence que les patients présentant une forme rémittente présentaient plus souvent une atteinte de fosse postérieure ou une névrite optique lors de la première poussée par rapport aux patients présentant une forme progressive d'emblée. Nous retrouvions plus de troubles moteurs initiaux chez les patients progressifs. Ces résultats sont concordants avec ceux de Delalande.

Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de différence de délai pour atteindre les EDSS 4 et 6 selon le mode évolutif initial. Tremlett et al., au contraire, ont trouvé que la forme PP était associée à un délai plus court pour atteindre l'EDSS 6 et à un âge plus jeune à l'EDSS 6.

Concernant la ponction lombaire, nous retrouvons la présence de bandes oligoclonales dans 78% des PL ce qui est cohérent avec les résultats des autres études. Une seule retrouvait un résultat beaucoup plus faible (Qiu et al., 2010) mais identique entre SEP classique et tardive. L'IRM médullaire révèle fréquemment des lésions inflammatoires (entre 60 et 80% des cas dans la plupart des études) et paraît être une aide précieuse pour orienter la démarche diagnostique (Delalande et al.2002 ; Kis et al.2008).

Dans notre étude, parmi les patients évoluant initialement sur un mode rémittent, 71% ont reçu au moins un traitement de fond. Cinquante-trois pour cent des patients rémittents étaient initialement mis sous interféron, 18% sous acétate de glatiramère, 11% sous mitoxantrone et 6% sous IS hors AMM. Ces chiffres sont différents de ceux obtenus par Shirani et coll. ou seulement 31% des patients rémittents étaient traités. A notre connaissance, cette étude est la seule ayant évalué le bénéfice d'un traitement par interféron beta chez les patients âgés, il n'a pas été retrouvé d'association positive entre le traitement et la progression du handicap. Dans cet article, la répartition des traitements de fond initiaux parmi les patients évoluant sur un mode rémittent était la suivante : 79% des patients bénéficiaient d'un interféron ; 17,5% d'acétate de glatiramère, 1,6% de mitoxantrone. Cette différence pourrait être expliquée par le fait que la cohorte de Shirani incluait des patients SEP diagnostiqués entre 1980 et 2004, qui ont donc bénéficié d'une prise en charge thérapeutique différente à l'époque.

Au total, les données de notre étude sont concordantes avec la littérature. On observe parfois une grande variabilité entre les études notamment concernant la répartition des symptômes initiaux, les résultats de la ponction lombaire ou de l'imagerie. Cependant, comme nous l'avons précisé auparavant, le mode de recueil peut être différent en fonction de chaque étude, tout comme la technique utilisée pour la recherche de BOC ou l'imagerie (type de séquence, épaisseur des coupes,

puissance de la machine). Ces éléments peuvent en partie expliquer les différences observées.

Tableau 10. Comparaison des données de la littérature sur la SEP tardive.

Abréviations : RR : forme rémittente-récurrente

SP : forme secondairement progressive

PP : forme primaire progressive

BOC : bandes oligoclonales

PL : ponction lombaire

Poly : polysymptomatique

Mono : monosymptomatique

NO : névrite optique

TC : tronc cérébral

TVS : troubles vésico-sphinctériens

Méd+ : IRM médullaire positive retrouvant ou moins un hypersignal T2

PC : prise de contraste à l'IRM cérébrale

Tableau 10. Comparaison des données de la littérature sur la SEP tardive.

Auteur et année	Type d'étude	SEP tardive n (%)	Age de début (ans)	Sex ratio F/H	Forme évolutive initiale		Examens complémentaires		Symptomatologie initiale		Symptômes initiaux					
					RR	PP	BOC à la PL	IRM	Poly	Mono	Moteur	Sensitif	NO	TC et cérébelleux	TVS	Troubles cognitifs
Arias (2010)	Descriptif 18 cas	18 (4,8)	55,5	2/1	38%	62%	64%	Méd + : 70%	33%	67%	33%	5%	5%	21%	-	-
Polliack (2001)	Descriptif 30 cas	30 (4,6)	53,3	1,7/1	50%	50%	-	-	36,7%	63,3%	63,3%	30%	13,3% (visuel)	30%	16,6%	3,3%
Delalande (2002)	Descriptif 46 cas	46 (3,4)	54,4	2,8/1	62,9	36,9%	74%	Méd+ : 60%	-	-	54,3%	21%	8,7%	23,9%	-	-
Roohani (2014)	Descriptif 124 cas	124 (3,4)	55,2	1,8/1	72%	20%	-	Méd+ : 43%	21%	-	8%	10%	12%	8%	-	-
Kis (2008)	Cas/témoin 52 cas 52 témoins	52 (-)	54	1,4/1	8%	83%	98%	PC : 15% Méd+ : 81%	-	-	80%	45%	5% (visuel)	30%	-	0%
Qiu (2010)	Cas/témoin 73 cas 100 témoins	73 (8,8)	-	1,8/1	Ratio RR/PP : 2,3		57,6%	PC : 30% Méd+ : 86%	-	-	41%	20%	11%	12,3%	2,7%	-
Tremlett (2006)	Cas/Témoin 132 cas 2603 témoins	132 (4,7)	55,3	1,7/1	45,5%	54,5%	-	-	-	-	40%	25%	5%	25%	-	-
Bove (2012)	Cas/témoin 340 cas 3786 témoins	340 (7,9)	-	1,9/1	74,4%	25,6%	-	-	-	-	47,5%	38%	15,8%	15,8%	1,9%	3,2%
Shirani (2015)	Cas/témoin 358 cas 5627 témoins	358 (6,4)	55,4	1,7/1	57,5%	42,5%	-	-	-	-	40%	30%	5,6%	20%	-	-
Notre étude	Descriptif 165 cas	165 (6,6)	55,2	1,9/1	52,7%	47,3%	78,3%	PC : 27-33% Méd+ : 84,9%	30,9%	69,1%	31,5%	43%	15%	16,4%	13,3%	3%

Données de la littérature sur la sclérose en plaques classique

Les grandes cohortes françaises sur l'évolution naturelle de la SEP de l'adulte jeune sont les cohortes de Rennes, Lyon et Nancy. Une partie de notre population étant issue de la base de Rennes, nous avons choisi de comparer nos données sur la SEP tardive avec la population SEP classique de Rennes (Leray et al., 2010).

Dans cette cohorte, 4% des patients ont débuté leur maladie à partir de l'âge de 50 ans (6,5% dans notre étude). Le sex-ratio (femme/homme) dans la cohorte totale était de 2,3 soit un peu plus élevé que dans la SEP tardive. Les formes primaires progressives représentaient environ 20% des cas et les formes rémittentes récurrentes 80% des SEP classiques. Durant le suivi de 13 ans, 38% des patients RR ont converti vers une forme secondairement progressive après un délai médian de 16 ans. Dans notre étude, les formes primaires progressives étaient beaucoup plus fréquentes (environ 50% des patients), et le délai de conversion en phase secondairement progressive était de 6 ans. Stankoff et al., ont estimé que le risque relatif de développer une SEP PP était 47 fois plus élevé chez les patients débutant leur maladie à partir de 50 ans par rapport à des patients débutant entre 10 et 19 ans.

Concernant les symptômes initiaux, une atteinte isolée des voies longues concerne 50% des patients présentant une SEP débutant à un âge classique (45% dans notre étude), une atteinte isolée du TC, 10% des patients (10% dans notre étude). Une NO isolée serait inaugurale dans environ 20% des cas (10% dans notre étude). Quinze pour cent des patients étaient polysymptomatiques lors de la première poussée dans la forme classique de la maladie contre environ 30% dans la forme tardive.

Dans notre étude nous retrouvons que 17% des patients RR avaient une NO inaugurale et que 30% avaient une atteinte isolée des voies longues. Dans la SEP classique, Leray et al. trouvent 25% de NO inaugurale et 45% d'atteinte des voies longues lors de la première poussée chez les patients rémittents. Dans la forme progressive, on retrouve une atteinte des voies longues dans 75% des cas dans la SEP classique (63% dans notre étude). En comparant les formes RR aux formes PP, nous retrouvons les mêmes résultats que l'équipe Rennaise, à savoir que dans le groupe RR, les symptômes initiaux sont plus souvent en rapport avec une NO ou une atteinte du tronc cérébral et moins souvent en rapport avec une atteinte des voies longues.

Concernant l'évolution du handicap dans la sclérose en plaques classique, environ 70% des patients ont atteint l'EDSS 3 durant le suivi et 35% des patients l'EDSS 6. Par rapport au début de la maladie, les délais respectifs pour atteindre les EDSS irréversibles de 3 et 6 sont estimés à 7 et 18 ans. Les âges médians sont de 40 ans à l'EDSS 3, 50 à l'EDSS 6. Dans le sous groupe de patients ayant débuté leur maladie à partir de 50 ans, 86% ont atteint l'EDSS 3 et 46% l'EDSS 6, avec un

délai respectif de 2 et 10 ans, et un âge médian de 57 et 65 ans. Les patients débutant tardivement leur maladie évoluent plus vite mais restent, à un âge donné, moins handicapés que les patients débutant plus tôt leur maladie.

Qiu et al., en 2010 retrouvaient un délai pour atteindre l'EDSS 3 et 6 significativement plus court chez les patients débutant tardivement leur maladie par rapport à ceux débutant à un âge classique. En revanche, en prenant en compte uniquement le sous-groupe « patients rémittents », il n'y avait plus de différence significative pour atteindre les EDSS 3 et 6 entre les patients adultes jeunes et ceux de plus de 50 ans. Tremlett et coll. retrouvaient déjà ces résultats en 2006 et concluait que la forme évolutive initiale influençait plus le pronostic que l'âge de début tardif. Ainsi, l'évolution plus péjorative dans la SEP tardive pourrait être expliquée par la sur-représentation des formes primaires progressives.

Plusieurs études tendent à montrer que la recherche de BOC serait aussi fréquemment positive chez les patients débutant tardivement leur maladie que chez les patients adultes jeunes (Qiu et Al., 2010 ; Kis et Al., 2008). Le pourcentage de BOC était très variable entre les deux études (58% pour Qiu et 98% pour Kis) et on peut se demander si la méthode utilisée pour la recherche n'était pas différente. Les données radiologiques semblent plus contradictoires et sont peu nombreuses. Qiu ne retrouvait pas de différence significative entre patients adultes jeunes et les SEP tardives concernant la présence d'une prise de contraste à l'imagerie (30%) et la présence de lésions à l'IRM médullaire (86% des IRM médullaires objectivaient au moins une lésion en hypersignal T2). Kis mettait en évidence que les patients âgés avaient significativement moins de lésions infra-tentorielles et cérébelleuses, et moins de prise de contraste à l'IRM cérébrale (15% versus 63%). Selon le même auteur, l'IRM médullaire était plus fréquemment positive dans la SEP tardive (81% versus 48%). Ces résultats sont à interpréter avec précaution étant donné le faible effectif de l'étude.

Dans la cohorte Rennaise, 56% de l'ensemble des patients ont reçu un traitement de fond durant au moins 6 mois. Il s'agissait d'un interféron beta dans 28,5% des cas, de mitoxantrone dans 26,7%, d'azathioprine dans 21,4%, de méthotrexate dans 13,0%, de cyclophosphamide dans 6,7% et d'acétate de glatiramère dans 2,2% des cas.

Une des principales limites de notre étude est qu'elle concerne uniquement des patients ayant consulté au moins une fois au CHU. Le diagnostic de sclérose en plaques de début tardif est difficile et certains patients peuvent ne pas être référés vers un centre expert notamment ceux évoluant peu ce qui a pu conduire à un biais de sélection. Concernant la ville de Nantes, la grande majorité des patients inclus dans la base restait suivi sur le CHU tandis qu'à Rennes certains patients étaient suivis en dehors du CHU ce qui a pu conduire à un biais de suivi avec des patients perdus de vue.

Notre étude est uniquement descriptive, nous pourrions augmenter la puissance de l'étude en appariant sur le sexe et le mode évolutif initial, les cas tardifs à des témoins présentant une SEP classique.

CONCLUSION

Affirmer le diagnostic de sclérose en plaques de début tardif est difficile et pose régulièrement problème. Il est parfois délicat de différencier une maladie ayant débuté avant 50 ans mais diagnostiquée tardivement car peu symptomatique auparavant, et une maladie débutant réellement après 50 ans. Les principaux diagnostics différentiels sont les pathologies vasculaires par leur fréquence qui augmente avec l'âge, les pathologies tumorales, dégénératives, ou encore les maladies inflammatoires systémiques plus rares comme les connectivites. Les troubles de la marche fréquemment observés dans la SEP de début tardif sont un symptôme peu spécifique qui augmente en fréquence avec l'âge et peuvent être multifactoriels (arthrose, polyneuropathie, artériopathie des membres inférieurs ...).

Cette difficulté d'affirmer la maladie à un âge tardif par la variabilité de la présentation clinique et radiologique, explique les erreurs diagnostiques estimées à 15-20% des patients selon les auteurs et un retard au diagnostic évalué en moyenne à 3 ans pour 40% des patients (Kis et Al. 2008 ; Qiu et Al., 2010).

En conclusion, un âge avancé n'est pas un critère permettant de réfuter le diagnostic de sclérose en plaques. La symptomatologie initiale et l'évolution sont spécifiques de cette catégorie de patients et en partie liées à un plus grand nombre de formes progressives. La ponction lombaire et l'imagerie médullaire ont toute leur place pour orienter le diagnostic. La place des traitements de fond reste à définir. En l'absence d'études d'efficacité et de tolérance chez ces patients, ils doivent être utilisés avec prudence afin d'éviter au maximum les effets iatrogènes.

BIBLIOGRAPHIE

Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S, Costa E, López A, Prieto JM, Corredera E. Late onset multiple sclerosis. *Neurologia*. 2011 Jun;26(5):291-6.

Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):306-14.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Nov;120 (Pt 11):2059-69.

Bove RM, Healy B, Augustine A, Musallam A, Gholipour T, Chitnis T. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Oct;18(10):1472-9.

Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*. 2005 Nov;252 Suppl 5:v3-9.

Brück W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005 Nov;252 Suppl 5:v10-5.

Calabrese M, Gajofatto A, Gobbin F, Turri G, Richelli S, Matinella A, Oliboni ES, Benedetti MD, Monaco S. Late-onset multiple sclerosis presenting with cognitive dysfunction and severe cortical/infratentorial atrophy. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(5):580-9.

Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev*. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S135-8.

Cazzullo CL, Ghezzi A, Marforio S, Caputo D. Clinical picture of multiple sclerosis with late onset. *Acta Neurol Scand*. 1978 Sep;58(3):190-6.

Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz Hosp* 1868;141:554-5;557-8.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.

- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*. 1980 Jun;103(2):281-300.
- 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.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1430-8.
- 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.
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):595-605.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247-56.
- Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1146-60.
- Cosburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):45-54.
- Criste G, Trapp B, Dutta R. Axonal loss in multiple sclerosis: causes and mechanisms. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:101-13.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F; LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15(9):916-21.
- Delalande S, De Seze J, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. [Late onset multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2002 Nov;158(11):1082-7.
- De Seze J, Delalande S, Michelin E, Gauthier JY, Mackowiak MA, Ferriby D, Stojkovic T, Defebvre L, Pruvo JP, Vermersch P. Brain MRI in late-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005 Apr;12(4):241-4.
- De Seze J, Confavreux C. [Multiple sclerosis: positive diagnosis]. *Rev Prat*. 2006 Jun 30;56(12):1321-5.
- Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909-14.

Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Feb;62(2):112-8.

Etgen T, Adler-Hunklinger U, Hemmer B. Cognitive impairment as unusual first manifestation in late-onset relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2012 Sep;112(3):307-9.

Foster E, Tsang BK, Skibina O, Kam A, Storey E. Case report of multiple sclerosis diagnosis in an 82-year old male. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 May;3(3):413-5.

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.

Friedman AP, Davisson C. Multiple sclerosis with late onset of symptoms. *Arch Neurol Psychiatry*. 1945 Nov-Dec;54:348-60.

Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollot F, Weill A, Clerc L, Bonithon-Kopp C, Moreau T. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler*. 2012 Aug;18(8):1108-15.

Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.

Grosset-Janin D, Morel N, Casez O. Mise au point sur la sclérose en plaques de début tardif : 10 questions portant sur la SEP du sujet âgé. *Pratique neurologique-FMC* 2014;5:32-38.

Gustavsen MW, Page CM, Moen SM, Bjølgerud A, Berg-Hansen P, Nygaard GO, Sandvik L, Lie BA, Celius EG, Harbo HF. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurol*. 2014 Oct 3;14:196.

Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Jan 13;6(1):e16149.

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

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1353-60.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401.

Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J*

Neurol. 2008 May;255(5):697-702.

Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):520-32.

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

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

Laplaud DA, Confavreux C. [Etiology of multiple sclerosis]. *Rev Prat*. 2006 Jun 30;56(12):1306-12.

Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1900-13.

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.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.

Lunding JI, Midgard R, Vedeler CA. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid: a comparative study of isoelectric focusing, agarose gel electrophoresis and IgG index. *Acta Neurol Scand*. 2000 Nov;102(5):322-5.

Lyon-Caen O, Izquierdo G, Marteau R, Lhermitte F, Castaigne P, Hauw JJ. Late onset multiple sclerosis. A clinical study of 16 pathologically proven cases. *Acta Neurol Scand*. 1985 Jul;72(1):56-60.

Løken-Amsrud KI, Lossius A, Torkildsen Ø, Holmøy T. Impact of the environment on multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2015 May 19;135(9):856-60.

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

Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD002127.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-

7.

Mazurek AA, Shi J. APOE epsilon4 allele is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Oct 7;71(15):1203; author reply 1203.

Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, Baker JL. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk : a long term cohort study. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1323-9.

Nestler U, Warter A, Cabre P, Manzo N. A case of late-onset multiple sclerosis mimicking glioblastoma and displaying intraoperative 5-aminolevulinic acid fluorescence. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 May;154(5):899-901.

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

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.

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

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.

Portaccio E, Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Nacmias B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. ApolipoproteinE epsilon 4 allele is not associated with disease course and severity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009 Dec;120(6):439-41.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227-31.

Qiu W, Wu JS, Castley A, James I, Joseph J, Christiansen FT, Carroll WM, Mastaglia FL, Kermodé AG. Clinical profile and HLA-DRB1 genotype of late onset multiple sclerosis in Western Australia. *J Clin Neurosci*. 2010 Aug;17(8):1009-13.

Roohani P, Emiru T, Carpenter A, Luzzio C, Freeman J, Scarberry S, Beaver G, Davidson L, Parry G. Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset? *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):444-9.

Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29.

Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, Mcdowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965 Mar 31;122:552-68.

Shirani A, Zhao Y, Petkau J, Gustafson P, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML, Oger J, Tremlett H. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment. *Biomed Res Int*. 2015;2015:451912.

Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Rosenheim M. Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):779-81.

Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkiel KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):677-86.

Takeuchi T, Ogura M, Sato M, Kawai N, Tanihata H, Takasaka I, Minamiguchi H, Nakai M, Itakura T. Late-onset tumefactive multiple sclerosis. *Radiat Med*. 2008 Nov;26(9):549-52.

Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe JS, Evangelou N. Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Apr;16(4):406-11.

Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):954-9.

Annexe 1 : Critères de Poser

Catégorie	Nombre de poussées	Nombre de lésions		Bandes oligoclonales, Index IgG
		Clinique	Paraclinique	
Cliniquement définie	2	2		
	2	1	et 1	
Biologiquement définie	2	1	ou 1	+
	1	2		+
	1	1	ou 1	+
Cliniquement probable	2	1		
	1	2		
	1	1	et 1	
Biologiquement probable	2	-	-	+

Poser et al., 1983 (*Source HAS*)

Annexe 2 : Critères de Mac Donald 2001

Critères diagnostiques

Présentation clinique	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées ≥ 2 lésions	Aucun ^a
≥ 2 poussées 1 lésion	Dissémination spatiale démontrée par : - IRM ^b ou - ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR + ^c ou - poussée suivante dans un site différent
1 poussée ≥ 2 lésions	Dissémination temporelle démontrée par : - IRM ^d ou - deuxième poussée
1 poussée 1 lésion (présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé)	Dissémination spatiale démontrée par : - IRM ^b ou - ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR + ^c et Dissémination temporelle démontrée par : - IRM ^d ou - deuxième poussée
Progression insidieuse évocatrice de SEP	LCR + ^c et Dissémination spatiale démontrée par : - ≥ 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale ou ≥ 2 lésions à l'IRM médullaire ou 4 à 8 lésions cérébrales et 1 médullaire ou - PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions cérébrales à l'IRM ou < 4 lésions cérébrales et 1 médullaire et Dissémination temporelle démontrée par : - IRM ^d ou - progression continue pendant 1 an

a : Pas d'examen exigé, mais si l'IRM et le LCR sont normaux, le diagnostic doit être posé avec précaution.

b : critères IRM : ceux de Barkhof et al. (1997), avec une lésion médullaire pouvant remplacer une lésion encéphalique.

c : LCR + : soit présence de bandes oligoclonales d'IgG, soit élévation de l'index d'IgG.

d : Critères IRM de dissémination temporelle (tableau 3).

Critères IRM de dissémination temporelle

- Si l'IRM initiale est réalisée plus de 3 mois après la poussée inaugurale :
- prise de contraste d'une lésion sans concordance topographique avec la poussée ;
 - à défaut, nouvelle lésion (en T2 ou prise de contraste) sur une 2^e IRM > 3 mois.
- Si l'IRM initiale est réalisée moins de 3 mois après la poussée inaugurale :
- prise de contraste nouvelle sur une 2^e IRM > 3 mois de la poussée ;
 - si pas de prise de contraste, une 3^e IRM > 3 mois devra montrer une nouvelle lésion en T2 ou une prise de contraste.

Annexe 3 : Critères de Barkhof

Critères IRM de dissémination spatiale

Qu'est-ce qu'une IRM positive ? (critères de Barkhof)

3 sur 4 des éléments suivants :

- 1 lésion prenant le gadolinium,
ou 9 lésions T2 hyperintenses si pas de lésion prenant le gadolinium
- 1 lésion infratentorielle ou plus
- 1 lésion juxtacorticale ou plus
- 3 lésions périventriculaires ou plus

Note : 1 lésion médullaire peut remplacer 1 lésion cérébrale.

Barkhof et al.,1997 (*Source EDMUS*)

Annexe 4 : Critères de Mac Donald 2005

Table 1. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Dissemination of Lesions in Time

Original McDonald Criterion	2005 Revisions
<ol style="list-style-type: none"> 1. If a first scan occurs 3 months or more after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended. A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion for dissemination in time. 2. If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or longer after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. There are two ways to show dissemination in time using imaging: <ol style="list-style-type: none"> a. Detection of gadolinium enhancement at least 3 months after the onset of the initial clinical event, if not at the site corresponding to the initial event b. Detection of a <i>new</i> T2 lesion if it appears at any time compared with a reference scan done at least 30 days after the onset of the initial clinical event

Table 3. Diagnosis of Multiple Sclerosis in Disease with Progression from Onset

Original McDonald Criteria	2005 Revisions
<ol style="list-style-type: none"> 1. Positive CSF <i>and</i> 2. Dissemination in <i>space</i> by MRI evidence of nine or more T2 brain lesions <i>or</i> Two or more cord lesions <i>or</i> Four to eight brain lesions and one cord lesion <i>or</i> Positive VEP with four to eight MRI lesions <i>or</i> Positive VEP with less than four brain lesions plus one cord lesion <i>and</i> 3. Dissemination in <i>time</i> by MRI <i>or</i> Continued progression for 1 year 	<ol style="list-style-type: none"> 1. One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) 2. <i>Plus</i> two of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP) b. Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) c. Positive CSF^a (isoelectric focusing evidence of oligoclonal IgG bands or increased IgG index, or both).

^aMRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues²⁰ and Tintoré and coworkers²¹ as presented in Table 2.

CSF = cerebrospinal fluid; MRI = magnetic resonance imaging; VEP = visual-evoked potential.

Table 2. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Brain Abnormality and Demonstration of Dissemination in Space

Original McDonald Criteria	2005 Revisions
Three of the following: <ol style="list-style-type: none"> 1. At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium-enhancing lesion 2. At least one infratentorial lesion 3. At least one juxtacortical lesion 4. At least three periventricular lesions NOTE: One spinal cord lesion can substitute for one brain lesion/	Three of the following: <ol style="list-style-type: none"> 1. At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion 2. At least one infratentorial lesion 3. At least one juxtacortical lesion 4. At least three periventricular lesions NOTE: A spinal cord lesion can be considered equivalent to a brain infratentorial lesion: an enhancing spinal cord lesion is considered to be equivalent to an enhancing brain lesion, and individual spinal cord lesions can contribute together with individual brain lesions to reach the required number of T2 lesions.

Annexe 4 (suite) : Critères de Mac Donald 2005

Table 4. The 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
Two or more attacks ^a ; objective clinical evidence of two or more lesions	None ^b
Two or more attacks ^a ; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>or</i> ● Await further clinical attack^a implicating a different site
One attack ^a ; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Second clinical attack^a
One attack ^a ; objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>and</i> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Second clinical attack^a
Insidious neurological progression suggestive of MS	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) <i>and</i> Two of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP)^f b. Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) c. Positive CSF^d

If criteria indicated are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is MS; if suspicious, but the criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the entire clinical presentation, then the diagnosis is "not MS."^o

^aAn attack is defined as an episode of neurological disturbance for which causative lesions are likely to be inflammatory and demyelinating in nature. There should be subjective report (backed up by objective findings) or objective observation that the event lasts for at least 24 hours.¹

^bNo additional tests are required; however, if tests (MRI, CSF) are undertaken and are *negative*, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS. Alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical picture and some objective evidence to support a diagnosis of MS.

^cMRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues²⁰ and Tintoré and coworkers²¹ as presented in Table 2.

^dPositive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased IgG index.^{36,38}

^eMRI demonstration of time dissemination must fulfill the criteria in Table 1.

^fAbnormal VEP of the type seen in MS.^{39,40}

MS = multiple sclerosis; MRI = magnetic resonance imaging; CSF = cerebrospinal fluid; VEP = visual-evoked potential.

Annexe 5 : Critères de Mac Donald 2010

Critères McDonald 2010 de dissémination spatiale
La dissémination spatiale peut être démontrée par ≥ 1 lésions^a en séquence T2 dans au moins 2 des 4 zones du SNC
Periventriculaire
Juxtacortical
Sous tentoriel
Médullaire ^b
a-La prise de gadolinium des lésions n'est pas nécessaire pour la dissémination spatiale. b-Les lésions du tronc cérébral ou médullaire symptomatiques sont exclues des critères et ne contribuent pas au compte des lésions

Critères McDonald 2010 de dissémination temporelle
Dissémination temporelle peut être démontré par
1. Nouvelle (s) lésion (s) T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence.
2. Présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à tout moment.

Critères McDonald 2010 de diagnostic de SEP	
Presentation clinique	examens complémentaires
≥ 2 poussées ^a , manifestations cliniques objectives évidentes ≥ 2 lésions ou manifestation clinique objective d'une lésion avec une poussée antérieure évidente ^b	Rien ^c
≥ 2 poussées ^a avec manifestation clinique objective d'une lésion	Dissémination dans l'espace démontré par ≥ 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions suivantes (périvericulaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire) ^d ou attendre une nouvelle poussée ^a avec des manifestations cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC
1 poussée ^a avec des manifestations cliniques objectives ≥ 2 lésions	Dissémination dans le temps démontré par : Présence simultanée de lésions rehaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou la présence d'une nouvelle lésion(s) T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence, ou attendre une nouvelle poussée ^a clinique
1 poussée ^a avec manifestation objective d'une seule lésion. (Syndrome clinique isolé)	Dissémination dans le temps et dans l'espace démontré par ^e : Pour la dissémination dans l'espace : ≥ 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions suivantes (périvericulaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire) ^d ou attendre une nouvelle poussée ^a avec des manifestations cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC. Pour la dissémination dans le temps : Présence simultanée de lésions rehaussées ou non par le gadolinium à tout moment ou la présence d'une nouvelle lésion(s) T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence, ou attendre une nouvelle poussée ^a clinique

Presentation clinique	examens complémentaires
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP primitivement progressive (PP)	progression d'une atteinte sur un an (prospectivement ou rétrospectivement déterminée) plus 2 des 3 critères suivants : 1- dissémination spatiale évidente basée sur ≥ 1 lésion T2 dans les régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxtacorticale, sous-tentorielle) 2- Dissémination spatiale évidente au niveau médullaire basée ≥ 2 lésions T2 dans la moelle 3- LCR positif (bandes oligoclonales à l'isoelectrofocalisation et/ou élévation de l'index IgG)
Polman et al 2010. ⁴	
Si les critères sont remplis et qu'il n'y a pas de meilleure explication de la présentation clinique, le diagnostic est « SEP » ; en cas de suspicion, mais les critères ne sont pas complètement retrouvés, le diagnostic est « SEP possible » ; si un diagnostic se pose durant l'évaluation et qui explique mieux la présentation clinique, le diagnostic n'est pas retenu.	
^a Une poussée (rechute, exacerbation) est définie, comme le patient la rapporte ou comme un événement objectif observé, comme un événement inflammatoire/démyélinisant aigu du SNC, actuel ou ancien, ayant duré au moins 24 heures, en absence de fièvre ou d'infection. Ceci doit être documenté par un examen neurologique contemporain, mais certains événements anciens avec des symptômes et une évolution caractéristiques d'une SEP pour lesquels aucun signe neurologique n'a été retrouvé à l'examen peuvent fournir un argument en faveur d'un événement/démyélinisant. Les symptômes paroxystiques rapportés (actuels ou anciens) doivent consister en des multiples épisodes survenant sur plus de 24 heures. Avant de poser le diagnostic définitif de SEP, au moins une poussée doit être corroborée par les résultats de l'examen neurologique, PEV chez les patients rapportant des troubles visuels, ou la présence à l'IRM d'une démyélinisation du SNC impliquant les symptômes neurologiques rapportés.	
^b Le diagnostic clinique se basant sur la présence de signes cliniques objectives dans 2 poussées est plus sécurisant. La présence d'une poussée ancienne évidente en absence de signe neurologique objectif documenté, peut inclure des événements anciens avec des symptômes et une évolution caractéristiques d'un événement inflammatoire/démyélinisant, au moins dans une poussée soutenue par des constatations objectives.	
^c Aucun test additionnel n'est nécessaire. Toutefois, tout diagnostic de SEP doit être posé avec l'appui de l'imagerie basée sur ces critères. Si l'imagerie ou les autres tests (par exemple, LCR) entrepris sont négatifs, une précaution extrême doit être prise avant de poser le diagnostic de SEP, et les diagnostics alternatifs doivent être considérés. Il ne doit pas y avoir de meilleure explication de la présentation clinique et des constatations objectives doivent être présentes pour appuyer le diagnostic de SEP.	
^d La prise de gadolinium n'est pas nécessaire, les lésions symptomatiques sont exclues chez les patients présentant un syndrome médullaire ou du tronc cérébral.	

Annexe 6 : Echelle EDSS

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales 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 ambulateur.
3.5	Totalement ambulateur, 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.

Kurtzke, 1983 (Source EDMUS)

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

CHOQUER Mathilde

65 pages – 10 tableaux – 2 figures – 6 illustrations

Résumé :

La sclérose en plaques (SEP) de début tardif est définie par une maladie débutant après 50 ans et représenterait entre 3 et 10% des SEP. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients SEP concernés par ce début tardif en région ouest.

Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique dans les CHU de Nantes et Rennes. Les patients présentant une SEP tardive définie selon les critères de Poser ou de Mac Donald et débutant leurs symptômes entre 1994 et 2014 étaient inclus. Les données étaient extraites des bases EDMUS de chaque service.

165 patients ont été inclus soit 6,59% des patients colligés dans ces 2 bases. L'âge moyen au début des symptômes était de $55,2 \pm 4,6$ ans, le sex-ratio était de 1,9 femmes pour un homme. Le mode évolutif initial était rémittent dans 52,7% des cas et progressif dans 47,3%. Vingt deux pour cent des patients avaient une présentation initiale sensitive pure, 16% un trouble moteur pur, 10,3% une névrite optique isolée. Dans 30% des cas la poussée inaugurale était polysymptomatique. La moitié des patients a atteint l'EDSS 4 et 32% l'EDSS 6, à un âge moyen respectif de 60 et 63 ans. Une ponction lombaire a été réalisée chez 87% des patients et retrouvait un profil oligoclonal dans 78% des cas. Parmi les IRM médullaires réalisées, 85% étaient positives. Cent deux patients ont bénéficié d'au moins un traitement de fond et, à la fin de l'étude, 36% étaient toujours traités. Les patients évoluant sur un mode progressif d'emblée étaient plus souvent des hommes, avaient une symptomatologie initiale motrice et évoluaient plus rapidement que les patients rémittents. Ils avaient moins souvent une prise de contraste à l'imagerie et bénéficiaient moins fréquemment d'un traitement de fond.

La SEP de début tardif est une entité à part entière avec une sémiologie différente de la SEP classique. Le diagnostic est souvent plus difficile car l'imagerie moins typique. Il faut s'attacher à ne pas sous diagnostiquer ces patients et développer la prise en charge thérapeutique majoritairement évaluée avant 50 ans.

Mots clés :

- Sclérose en plaques
- Age tardif
- Ponction lombaire
- IRM médullaire

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand De Toffol

Membres : Monsieur le Professeur Gilles Edan

Monsieur le Professeur David Laplaud

Monsieur le Professeur Philippe Corcia

Madame le Docteur Anne Marie Guennoc

Date de la soutenance : 20 octobre 2015