

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

ANNEE 2001

N°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Médecine Générale**

A CRETEIL (PARIS XII)

**Par KASBI Alexandre
Né le 11 Juillet 1972 à Paris**

**Titre : Le taux des Facteurs Anti-Nucléaires est-il intéressant
dans le suivi des patients atteints d'une Sclérose en Plaques ?**

**DIRECTEUR DE THESE :
Dr. Tayssir Dbaiss**

**LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE**

**Signature du
Directeur de Thèse**

**Cachet de la Bibliothèque
Universitaire**

REMERCIEMENTS

Au président ainsi qu'aux membres du jury de thèse pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Au Dr C.Meyrignac, chef de service de Neurologie à l'Hôpital Intercommunal de Créteil qui m'a permis de réaliser cette thèse et transmis la passion de la sémiologie.

Au Dr T. Dbais qui a eu la patience de diriger cette étude.

Au Pr P.Lang, Service de Néphrologie de l'Hôpital Henri-Mondor, avec ma plus grande gratitude.

A Mr Laurent Richier pour son aide à la réalisation des analyses statistiques.

A tous les médecins qui ont su me transmettre leur savoir et leur passion durant toutes ces années d'études.

-

A mes parents pour lesquels ce travail est l'aboutissement d'une course d'obstacles.

A Florence, pour le meilleur et pour le pire.

A Serge, Sophie, Valentine, Jean-David, Richard et Serge.

A Vincent, Jean-Christophe, Armand et ceux que j'oublie certainement.

LISTE DES ABREVIATIONS

FAN : Facteurs Anti-Nucléaires

SEP : Sclérose en Plaques

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EMAD : Encéphalomyélite Aiguë Disséminée

IGG : ImmunoGlobuline G

AAN : Anticorps Anti-Nucléaires

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

SNC : Système Nerveux Central

HLA : Human Leucocyte Antigen

DDL: Degré de Liberté

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IFI : Immunofluorescence Indirecte

SOMMAIRE

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | INTRODUCTION. | 7 |
| II. | RAPPELS. | 8 |
| | II.1. Rappels sur la Sclérose en Plaques. | 8 |
| | II.1.1. Epidémiologie. | 8 |
| | II.1.2. Notions de Neuropathologie. | 10 |
| | II.1.3. Topographie des Lésions. | 10 |
| | II.1.4. Preuves Immunologiques et Immunité. | 11 |
| | II.2. Rappels sur l'Immunologie. | 12 |
| | II.2.1. Les Facteurs Anti-Nucléaires. | 12 |
| | II.2.2. Structure Générale des Immunoglobulines et des auto-anticorps. | 13 |
| | II.2.3. Recherche et Identification des auto-anticorps. | 14 |
| | II.2.4. Rappels sur l'Immunofluorescence. | 15 |
| III. | PATIENTS ET METHODE. | 16 |
| | III.1. Patients. | 16 |
| | III.2. Méthode. | 16 |
| | III.3. Analyse statistique. | 16 |
| | III.3.1. Sélection des groupes de patients. | 18 |
| | III.3.2. Paramètres étudiés. | 18 |

| | |
|--|-----------|
| IV. RESULTATS. | 19 |
| IV.1. Des populations de patients homogènes. | 19 |
| IV.2. Evolution entre le taux de FAN et l' EDSS. | 20 |
| IV.3. Corrélation entre le taux de FAN et l'EDSS. | 21 |
| V. DISCUSSION. | 21 |
| V.1. Spécificités des populations atteintes par la sclérose en plaques. | 22 |
| V.2. L'auto-immunité et la sclérose en plaques. | 23 |
| V.3. Pas de corrélation dans l'évolution des FAN et de l'EDSS. | 24 |
| V.4. Intérêt de l'Interféron dans le traitement de la sclérose en plaques. | 25 |
| V.5. Absence d'implication de l'Interféron dans les fluctuations du taux de FAN. | 26 |
| VI. CONCLUSION. | 27 |
| BIBLIOGRAPHIE. | 29 |
| ANNEXES. | 33 |

LE TAUX DES FACTEURS ANTI-NUCLÉAIRES EST-IL INTÉRESSANT DANS LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE EN PLAQUES ?

I. INTRODUCTION.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie du système nerveux central relativement fréquente, connue depuis un siècle, et dont la cause reste à ce jour encore très mystérieuse. Sa fréquence, et les conséquences économiques qu'elle engendre, en font une maladie particulièrement motivante pour la recherche fondamentale et clinique. Nombreux traitements, dont l'interféron, prouvent leur efficacité lors d'études de cohortes et aucune guérison liée à ces thérapeutiques n'a été enregistrée à ce jour.

Depuis le début des années 1990, avec l'avènement des nouvelles techniques d'immunologie et la meilleure connaissance des processus auto-immuns, des articles de la littérature ont rapporté la réalité de manifestations biologiques et cliniques d'un dysfonctionnement immunitaire au cours de la maladie.

Cela s'est traduit notamment par la découverte d'auto anticorps dans cette pathologie, et l'utilisation de l'interféron comme traitement immunomodulateur. Plus précisément, un article paru dans la revue « Neurology » en 1997 (Collard and Co),(1), faisait état de la présence d'auto anticorps dans la SEP avec une fréquence plus importante que dans la population générale, pouvant être associée à la production d'anticorps anti-interféron (2). Devant ces résultats, nombreuses interrogations se posaient sur les implications possibles de l'interféron. Il semblait, intéressant d'étudier l'évolution d'un marqueur sérique tels les facteurs anti-nucléaires (FAN) afin de déterminer :

- Si ceux-ci avaient un quelconque rapport avec l'évolution du handicap,

- Si le traitement par interféron pouvait influencer les taux de FAN, de façon significative, majorant un état dysimmunitaire pré-existant.

Nous allons dans un premier temps présenter la SEP et tenter de démontrer, dans quelle mesure l'immunologie est un facteur prépondérant .

Puis nous détaillerons l'étude qui nous a intéressée, les méthodes statistiques auxquelles nous avons eu recours et leurs résultats.

Dans un dernier temps, nous discuterons l'intérêt du dosage des FAN, et les conséquences du traitement par l'interféron sur ceux-ci, et sur l'handicap des patients.

II. RAPPELS.

II.1. Rappels sur la sclérose en plaques.

II.1.1. Épidémiologie.

La SEP est une pathologie démyélinisante du système nerveux central dont les signes neuropathologiques et cliniques sont connus depuis plus d'un siècle. Cependant sa cause demeure aujourd'hui encore floue.

Les études épidémiologiques ont apporté une contribution très importante à l'avancée des connaissances sur la SEP ; elles ont permis de proposer des hypothèses physiopathologiques et ont recherché des facteurs environnementaux pouvant être liés à la maladie. Elles n'ont mis en évidence, aucun facteur exclusif (habitat, alimentation, mode vie, agent infectieux).

La SEP résulte probablement de la convergence de facteurs propres à l'hôte (virus, dysimmunité, génétique). Sa prévalence dans la population est

relativement importante et peut s'analyser suivant une répartition nord-sud (déjà remarquée en 1938 par Steiner).

Aussi la France appartient-elle à une zone de risque intermédiaire où la prévalence de la SEP varierait entre 25 et 60/100 000 ; ce qui correspond environ à 30 000 personnes touchées. L'incidence observée est de l'ordre de deux nouveaux cas par an pour 100 000 habitants (3).

La SEP se caractérise anatomiquement par l'apparition successive de foyers de démyélinisation disséminés se traduisant par une symptomatologie neurologique motrice et sensitive, variante dans le temps et l'espace, avec le plus souvent la constitution d'un handicap fonctionnel à long terme.

L'étiologie de la maladie est inconnue et le risque de la développer semble fortement corrélé à des facteurs endogènes et exogènes (rencontrés dans l'environnement du sujet et inscrits dans son patrimoine génétique).

L'étude des familles présentant plusieurs cas de SEP a tenté de décrire un modèle de ségrégation d'un ou de plusieurs gènes compatibles avec la structure des arbres généalogiques observés. Elle n'a permis de déterminer ni le nombre des gènes, ni leur mode de transmission, ni leur pénétrance (4).

L'hypothèse d'une origine infectieuse ou post-infectieuse semble également assez pertinente ; puisque l'on a suggéré une corrélation avec certaines infections acquises durant l'enfance. On remarque une modification du risque de SEP avec les migrations de population et il existe statistiquement un fort lien, entre le risque de développer la maladie et le lieu de naissance (4). On retrouve de plus des cas endémiques de SEP, (îles Faroé) qui pourraient être liés à une virose, (5).

Enfin, chez l'animal et l'homme, il existe des virus capables d'induire une démyélinisation avec, dans l'espèce humaine, une forme sémiologique très proche de la SEP : l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD), (5).

Il semble exister des arguments, en faveur d'une étiologie multi-factorielle de la maladie, tournant autour de la génétique, de la géographie, de la virologie et enfin de l'immunologie.

II.1.2. Notions de neuropathologie.

Plus d'un siècle après les descriptions classiques de Carswell (1838) et Charcot, (1868), tout semble avoir été écrit sur la neuropathologie de la SEP. Sans confirmation neuropathologique, la SEP reste un diagnostic de présomption, il n'existe aucun test ou signe pathognomonique (7).

Les plaques qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales du système nerveux central dont les aspects microscopiques sont variables, mais qui comportent très habituellement une démyélinisation et une réaction gliale. Elles sont de taille, de forme, de coloration variables et de consistance ferme (sclérose) ; le parenchyme adjacent est habituellement normal.

Au niveau microscopique, on retrouve une gliose astrocytaire constante avec raréfaction des oligodendrocytes, microglie, corps granulo-graisseux périvasculaires et présence de cellules mononucléaires de type lymphocytaire.

On oppose de façon schématique les plaques récentes et les plaques chroniques, avec dans le premier groupe, une démyélinisation en cours, et la présence de nombreux macrophages contenant des produits de la démyélinisation, et dans le second cas, une gliose astrocytaire fibrillaire intense sans macrophage ni infiltrat de cellules inflammatoires, (8).

II.1.3. Topographie des lésions.

La répartition des plaques au sein du système nerveux central, très irrégulière d'un cas à l'autre, n'est pas systématisée. Elles sont dispersées majoritairement

dans la substance blanche, en sus et sous tentoriel, en position péri-ventriculaire, ou perpendiculaire aux ventricules. Leurs nombres et leurs tailles sont variables (9).

II.1.4. Preuves Immunologiques et auto-immunité.

La SEP reste une pathologie qui du point de vue neuropathologique, immunologique et virologique, nécessite plus d'explorations afin d'élucider son mécanisme. Cela souligne la nécessité de travaux scientifiques pluridisciplinaires.

Il existe des arguments pour l'implication d'un désordre immunologique (9) :

- Infiltration de la substance blanche par des cellules mononuclées : lymphocytes T, macrophages, et plasmocytes.
- Présence de bandes d'immunoglobulines oligoclonales dans le LCR, pléiocytose avec synthèse intrathécale d'IgG, indice biologique d'une inflammation dans le SNC, (4).
- Liaison de la maladie avec la région HLA du complexe d'histocompatibilité (HLA A3, B7, DR2, DR4) en rapport avec un profil immunitaire particulier.
- Effet bénéfique des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs, dont font partie l'interféron et les corticoïdes.
- Il existe d'autre part des anomalies spécifiques de l'immunité cellulaire et humorale.

On a jamais retrouvé de corrélation entre la SEP et des maladies auto-immunes, mais on retrouve de façon significative chez un grand nombre de

patients des auto-anticorps de type anti-nucléaire et lymphocytotoxique témoins possibles d'un dérèglement du système immunitaire.

Les expériences qui portaient sur la réactivité des IgG du LCR de sujets témoins à des protéines extraites de plaques et de substance blanche provenant de patients atteints de SEP, ont démontré l'absence de réactivité spécifique, et le taux d'anticorps sériques et du LCR qui reconnaissent les oligodendrocytes est semblable chez les témoins et les patients malades, (11).

On est confronté à un état mixte, où il est difficile de faire la part des choses entre auto-immunité et anomalie immunologique aspécifique.

II.2. Rappels sur l'Immunologie.

II.2.1. Les facteurs anti-nucléaires.

Facteurs : « substance, élément jouant un rôle dans le déclenchement ou l'évolution d'une réaction, d'une maladie, ou d'un phénomène quelconque » (Dictionnaire des termes de médecine, Garnier-Delamare).

Synonymes de FAN : - facteur lupique,
- anticorps anti-noyaux.

Les anticorps sont des glycoprotéines douées d'activité anticorps, c'est-à-dire capables de se lier spécifiquement au déterminant antigénique (épitope) qui a provoqué leur formation.

Elles sont présentes dans le plasma, les liquides extra-vasculaires, les sécrétions. Elles sont produites par les lymphocytes de type B et leur descendance plasmocytaire.

Ces immunoglobulines sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité, il ne s'agit pas d'une espèce moléculaire homogène facilement purifiable, comme l'albumine humaine. Au contraire il s'agit d'une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques différentes, (12).

II.2.2. Structure générale des immunoglobulines et des auto-anticorps.

Toutes les immunoglobulines, en dépit de leur très grande hétérogénéité, sont bâties sur un modèle de base commun. Elles comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées par paires de tailles inégales :

- deux chaînes lourdes dites H (heavy).
- deux chaînes légères dites L (light).

Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts di-sulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont di-sulfure très proche de l'extrémité carboxyterminale.

Les chaînes légères sont communes à l'ensemble des classes d'immunoglobulines, mais on en distingue deux types antigéniquement différents (le type kappa et le type lambda) sachant qu'il n'existe jamais de molécule hybride.

Les chaînes lourdes sont au contraire spécifiques pour chaque classe d'immunoglobulines, et peuvent être de dimension variable, avec notamment un groupement prosthétique glucidique plus ou moins abondant.

Les facteurs anti-nucléaires, aussi nommés auto-anticorps, représentent en fait une large famille d'immunoglobulines, majoritairement de classe IgG, aux particularités très diverses et que l'on peut retrouver dans de nombreuses pathologies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, Crest syndrome, polyarthrite rhumatoïde, certaines hépatites chroniques actives)

Ils sont initialement détectés par les méthodes sensibles d'immunofluorescence (sur cellule HEP-2).

La détermination de leur spécificité est faite grâce aux techniques d'immunopreinte, et permet de produire une classification nosologique très précise des pathologies auto-immunes.

Tous les constituants du noyau : (acides nucléiques, protéines et enzymes) ainsi que le nucléole et le centromère, peuvent être atteints, par l'auto-anticorps. L'identification de plus en plus précise de ces constituants et leur utilisation dans les tests de laboratoires permettent une meilleure définition.

En fait, l'appellation « anticorps anti-nucléaires » rassemble un groupe hétérogène d'auto-anticorps possédant des spécificités différentes contre les antigènes des noyaux cellulaires, ceux-ci n'étant spécifiques ni d'un organe, ni d'une espèce.

II.2.3. Recherche et identification des auto-anticorps .

La technique la plus employée pour la recherche des FAN est l'immunofluorescence indirecte (IFI). Elle constitue le test de dépistage le plus sensible et le plus largement utilisé. Il a été retenu par la Commission d'experts de l'OMS, (13).

Auparavant le substrat de l'IFI, pour la détection était généralement constitué par une coupe de foie de rat ou de souris, plus rarement par un frottis de leucocytes humains normaux.

Le sérum à étudier est placé sur le substrat et la fixation des anticorps anti-nucléaires (AAN) est révélée par un sérum d'anti-globulines humaines marquées par un fluorochrome. La lecture se fait en lumière ultra-violette. Le sérum est testé à différentes dilutions qui sont poursuivies jusqu'à l'extinction de la fluorescence. La dernière dilution encore positive donne le titre du sérum.

Le choix des coupes de foie de rat comme substrat était justifié par la grande taille des cellules et de leurs noyaux, dont la morphologie est identique d'une

cellule à l'autre avec trois ou quatre nucléoles bien visibles. Toutefois, un certain nombre d'impératifs techniques doivent être respectés :

1. épaisseur des coupes,
2. dilution optimale de l'antiglobuline,
3. séchage sans fixation.

Une technique issue d'une publication de 1984, (14), fait maintenant référence et utilise un autre type de substrat : ce sont des noyaux de cellules humaines en culture avec un taux de mitose élevé, telles les cellules HEP-2 (cellule d'un carcinome épithélioïde laryngé humain). Cette technique a l'avantage d'être plus fiable et de détecter de nombreux autres types d'AAN.

II.2.4. Rappels sur l'immunofluorescence.

Il s'agit d'une technique de mise en évidence de la liaison antigène-anticorps basée sur deux principes :

- 1) Un corps est fluorescent lorsque, frappé par une lumière de faible longueur d'onde, il émet une radiation d'une longueur d'onde supérieure qui participera donc au spectre visible. Classiquement on utilise l'isothiocyanate de fluorescéine.
- 2) La spécificité de la réaction immunologique : l'anticorps marqué par un fluochrome ne perd pas sa propriété de réagir avec l'antigène correspondant. On pourra donc mettre en évidence, en microscopie avec lumière ultra-violet, la fixation sur un antigène, (15).

III.PATIENTS ET METHODE.

III.1. Patients

La méthodologie générale est une étude rétrospective, cas-témoins, réalisée dans le service du Dr Meyrignac, département de neurologie de l'Hôpital Intercommunal de Créteil, France.

Nous avons sélectionné des patients qui étaient suivis dans le département de neurologie depuis au moins janvier 1997 pour SEP avérée selon les critères de POSER (1983), et de SHUMACHER (1965) (annexe 13), Ces patients recevaient tous un traitement de base comprenant des cures séquentielles de corticoïdes.

Ils ont été répartis en deux groupes bien distincts :

- Les patients traités par interféron : β 1A et β 1B, (annexe 2),
- Les patients non traités par interféron (annexe 1), car présentant une contre-indication formelle (épilepsie, insuffisance hépatocellulaire, antécédents psychiatriques, hypothyroïdie, etc.) ou une forme de SEP pour laquelle il n'y avait pas d'indication de traitement (forme initialement progressive).

III.2. Methodes

Durant deux ans (période de janvier 1998 à janvier 2000) et de façon systématique à chaque visite (hospitalisation ou consultation), à cinq dates fixes, (le nombre moyen de consultation chez des patients suivis pour SEP étant de trois par an), nous avons dosé le taux de facteurs anti-nucléaires, dont le seuil de positivité a été fixé à 1/30ème, et procédé à la cotation de l'indice

d'handicap EDSS (Expanded Disability Status Scale) pour chaque patient selon l'échelle de KURTZKE JF, (annexe 12, 4,5),(4).

Les dosages de facteurs anti-nucléaires ont été effectués au laboratoire d'immunologie de l'Hôpital Intercommunal de Créteil, par méthode de détection sur cellules HEP-2. Tous les prélèvements ont été techniqués dans le même laboratoire avec une méthode standardisée, utilisant un unique kit de détection.

Le score d'handicap, EDSS, correspond à la surveillance clinique harmonisée de la SEP, et permet de mesurer le degré d'atteinte neurologique des patients. Il classe les malades de 0 à 10 selon des handicaps croissants, le score 0 correspondant à un examen neurologique normal et 10 au décès.

Malgré de nombreuses critiques potentielles, cette échelle (annexe 12), reste la référence en matière de cotation d'handicap, du fait de sa rapidité de mise en œuvre, et de son universalité au sein des praticiens neurologues, (16).

Les cotations ont été pondérées par test cognitif, pratiquées par des neurologues seniors, diminuant ainsi les fluctuations d'évaluation qui pourraient résulter d'un examen clinique de mauvaise qualité.

III.3. Analyse statistique.

III.3.1. Sélection des groupes de patients.

Les études statistiques ont été faites au moyen de l'informatique avec l'utilisation des logiciels Excel et SPSS.

41 patients suivis pour une SEP et âgés de 22 à 70 ans ont été répartis en deux groupes :

- 16 patients non-traités par interféron formaient le groupe 1 (n1), (5 hommes et 11 femmes)
- 25 patients traités par interferon formaient le groupe 2 (n2), (8 hommes et 17 femmes).

III.3.2. Paramètres étudiés.

Au sein des deux populations, nous avons déterminé trois paramètres essentiels liés à la SEP pour en comparer les moyennes, et identifier une potentielle différence significative entre ces deux populations :

Les paramètres retenus ont été :

- L'âge des patients,
- Le ratio hommes / femmes,
- L'âge de la pathologie au début de l'étude.

Une fois la preuve faite que les groupes sont comparables selon ces trois critères, nous avons confronté statistiquement l'indice d'handicap (EDSS) et le taux des facteurs anti-nucléaires obtenus semestriellement, à cinq reprises entre janvier 1998 et janvier 2000.

Nous avons procédé aux analyses comparées suivantes :

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • EDSS initial des patients du groupe 1 versus groupe 2, • Taux de FAN initial des patients du groupe 1 versus groupe 2, • Correlation entre EDSS et taux de FAN • Evolution sur deux ans des FAN par rapport à l'EDSS dans chacun des groupes. |
|--|

Pour comparer les deux échantillons, nous avons utilisé le test du Chi 2 pour les variables qualitatives et la loi de Student-Fischer pour les variables quantitatives, une valeur de $p < 0.05$ étant considérée comme significative.

Pour étudier la relation qui pourrait exister entre l'évolution des EDSS en fonction de celle des FAN, nous avons utilisé une méthode non paramétrique de SPEARMAN avec calcul du coefficient de corrélation « Rhô ».

IV. RÉSULTATS.

IV.1. Des populations de patients homogènes (annexe 3).

L'échantillon de référence est constitué de 41 patients répartis en deux sous- populations de sujets :

- Une première sous-population de 16 patients du groupe 1, dont les caractéristiques étaient : 68,8 % de femmes (ratio 5/11) suivies pour une maladie évoluant depuis $12,18 \pm 5$ années en janvier 1998 et dont l'âge oscillait entre 25 et 70 ans au début de l'étude, pour une moyenne de $43,35 \pm 10$ ans. Les formes de la maladie observées dans ce sous-groupe étaient :

- 6 formes rémittentes, récidivantes évoluant par poussées,
- 10 formes progressives,

Soit 63 % de formes secondaires progressives.

- Une seconde sous-population de 25 patients sous traitement, âgés de $38,8 \pm 9$ ans dont, 68 % de femmes pour un ratio 8/17, et une maladie évoluant depuis $10,32 \pm 4$ ans. Les formes de la maladie observées dans ce sous-groupe étaient :

- 16 formes rémittentes pures,
- 9 formes progressives,

Soit 64 % de formes rémittentes pures.

Pour les trois caractéristiques intrinsèques aux deux populations, (âge en janvier 1998, le ratio hommes / femmes, l'âge de la maladie en 1998), les calculs de degré de signification donnent les résultats suivants :

- 0,89 pour l'âge,
- 0,41 pour la durée d'évolution,
- 0,62 pour la répartition hommes / femmes.

Il n'y a donc pas de différence significative concernant ces variables entre les deux groupes de patients.

IV.2. Evolution des FAN et de l'EDSS (annexes 7 et 8).

Pour les cinq dates choisies, nous avons procédé au calcul des moyennes EDSS et FAN pour les deux sous-populations.

L'EDSS initial est significativement plus bas dans le groupe traité par rapport au groupe non traité (3.61 vs, 4.72, $p=0.03$) et cette différence se maintient à la fin de l'étude (3.5 vs 4.71, $p=0.05$).

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe non traité concernant le taux de FAN initial, (0.009 vs 0.01, $p=0.6$). On observe dans le groupe traité et dans le groupe non traité une baisse significative du taux de FAN entre le début et la fin de l'étude (0.009 vs 0.001, $p<0.01$ et 0.01 vs 0.003, $p<0.01$).

IV.3. Corrélation entre le taux de FAN et l'EDSS. (ANNEXE ?)

Les coefficients de corrélation « Rhô » obtenus par la méthode de SPEARMAN sont très faibles:

- -0,01 : Corrélation entre le taux de FAN initial et l'EDSS initial,
- -0,02 : Corrélation entre l'évolution du taux de FAN (FAN 5 - FAN1) et l'évolution de l'EDSS (EDSS 5 - EDSS 1).

V. DISCUSSION.

Avant tout commentaire, il est important de souligner quelques critiques potentielles vis-à-vis de l'échelle de cotation EDSS,

En effet :

- Il existe une grande variabilité entre examinateur, mais la plupart des scores ont été corrigés par un même neurologue senior.
- Le test est peu efficace pour dépister le déclin cognitif, et les atteintes du membre supérieur, du fait d'une trop grande importance accordée à la marche.
- Enfin, la progression des différents scores sur l'EDSS est non linéaire : les patients restent trois à quatre ans au stade 1 et seulement un an aux stades 4 et 5, du fait, du caractère rémittent de la maladie.

Malgré cela, cette échelle (annexe 12), reste la référence en matière de cotation d'handicap du fait de sa rapidité de mise en œuvre, et de son universalité au sein des praticiens neurologues, (16).

Il a été nécessaire pondérer les cotations par test cognitif, pratiquées par des neurologues seniors, pour diminuer les fluctuations d'évaluation qui pourraient résulter d'un examen clinique de mauvaise qualité. On obtient ainsi une vision relativement objective de l'état clinique des patients.

V.1. Spécificités des populations atteintes par la sclérose en plaques.

La population sélectionnée était statistiquement représentative de la maladie, notamment par l'âge, (en moyenne de 38 ans), par le ratio homme/femme ,(2/3 de femmes), et le type d'évolution de la pathologie. Les patients traités présentaient en majorité une forme rémittente pure de la maladie (l'indication au traitement).

il ne fut pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes de patients concernant l'âge ($p=0.89$), le ratio hommes / femmes ($p=0.62$) et la durée d'évolution de la maladie en janvier 1998 ($p=0.41$).

L'âge et le sexe, sont des critères importants de sélection des patients. La SEP est une maladie de l'adulte jeune (médiane à 32 ans), plutôt contractée par la femme (2/3 des patients), (4).

Nous avons également sélectionné et comparé nos deux populations sur l'antériorité de la maladie en janvier 1998, afin d'éliminer les biais induis par :

- Les différents traitements qu'auraient pu recevoir les patients au long cours, modifiant la présentation clinique de la maladie.
- Une trop grande proportion de patients grabataires pour lesquels l'EDSS est difficilement chiffrable,
- Et, les modifications cliniques naturelles de la maladie avec le temps, (4).Transformation des formes rémittentes, en formes secondaires progressives.

V.2. L'auto-immunité et la sclérose en plaques.

Il existe de forts arguments en faveur d'un état dysimmunitaire comme facteur de risque prépondérant dans la constitution et l'évolution de la SEP.

Un article de French-Constant and Co, paru dans « The Lancet », (17), développait de façon très précise les mécanismes immuno-pathologiques, probablement à l'origine de la maladie, avec comme arguments :

- L'activation des Lymphocytes T CD4+ TH1 avec stimulation macrophagique,
- La Phagocytose des gaines de myéline, favorisée par les récepteurs de surface des macrophages pour le fragment Fc des IgG et le complément activé dans le LCR.

De nombreuses manifestations auto-immunes différentes (18), associées à la SEP, ont été décrites : le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjogren, (19), le syndrome des anticorps antiphospholipides, la sclérodermie, ou encore le diabète par production d'anticorps neutralisant l'insuline, (20).

En 1996 un article paru dans « Neurology », du groupe d'étude sur l'interféron dans la SEP, (21), de l'Université du « British Columbia », qui déjà avait fait la preuve de l'efficacité de l'interféron dans les formes rémittentes de la maladie, signalait une possible diminution de l'efficacité des traitements en rapport avec une production d'anticorps neutralisant l'interféron. Plus le traitement était long, (durée supérieure à 12 mois) et plus la probabilité de développer ces anticorps était importante, soit : 19% des patients à 6 mois et 39% des patients à 12 mois, (22).

Sur la base de ces observations, il était intéressant d'évaluer le rôle que pourraient jouer les traitements immunomodulateurs sur l'évolution clinique (EDSS) et biologique (FAN) de la SEP.

V.3. Pas de corrélation apparente dans l'évolution des FAN et de l'EDSS.

Sur le développement des taux de facteurs anti-nucléaires par rapport à l'indice d'handicap, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative, que ce soit dans la population traitée ou dans la population non traitée.

En effet, on observe des patients au statut immunitaire très perturbé, présentant des taux élevés de FAN (1/800^{ème}), voire des manifestations d'auto-immunité, (diabète, dysthyroïdie), tout au long de l'étude, sans pour autant souffrir d'une gêne fonctionnelle significative (EDSS = 2 ou 3).

A l'inverse certains patients pour lesquels les FAN étaient négatifs avec absence de répartition oligoclonale des IgG dans le liquide céphalo-rachidien, devenaient grabataires en deux ans de suivi, avec un EDSS d'évolution exponentiellement rapide. Statistiquement cela se traduit par une répartition dysharmonieuse en nuage de points et non sous une forme linéaire lors de la représentation graphique (annexes 9 et 10). Avec un indice de corrélation « Rhô » proche de zéro pour le groupe traité et le groupe témoin au départ de l'étude et lors de son déroulement. On ne peut retenir le dosage des facteurs anti-nucléaires comme test biologique significatif pour le diagnostic ou l'observation de l'évolutivité. Ce dosage sérique n'apporte pas d'information complémentaire dans le suivi des patients.

Même si la SEP ne semble pas corrélée aux différentes manifestations d'auto-immunité, les anticorps antinucléaires sont souvent décelés et s'avèrent de natures très variées. Des modèles expérimentaux d'encéphalopathies démyélinisantes (24), ont conduit à rechercher une possible corrélation entre leur présence et le diagnostic de SEP, et cela quelque soit le type de FAN retrouvé (anti-myéline, anticorps anti-protéines basique de la myéline, anti-mag, anti-aldolase, anti-cristalline alpha b, etc.), (25,26). Les différents travaux restent contradictoires et n'apportent pas de réponse sur leurs significations.

Explicitons ces contradictions. En 1998, une étude de Pozzili C *et Al* (26), signalait une diminution radiologique (IRM) et clinique de l'efficacité de l'interféron en rapport avec une production d'anticorps anti-interféron, (de 36 à 28 % selon le type d'interféron utilisé), a priori quelque soit le type d'interféron utilisé, (28).

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'information concernant le rapport que les FAN pourraient avoir avec ces anticorps anti-interféron (28).

V.4. Intérêt de l'Interféron dans le traitement de la sclérose en plaques.

Les évolutions de l'EDSS dans le groupe traité par interféron et le groupe témoin, n'étaient pas significativement différentes entre le début et la fin de l'étude (annexe 11).

On notait une tendance à la stabilité de l'EDSS dans le groupe sous interféron, traduisant probablement, une efficacité clinique du traitement.

Graphiquement, la représentation de l'évolution dans le temps de l'EDSS se traduit par une courbe aplatie peu fluctuante, parallèle à celle des patients non traités. D'ailleurs, en 1996, (29), dans une étude très large, on signalait déjà une stabilisation du handicap avec une baisse du nombre de poussées dans le temps, et une diminution de leur intensité dans les populations traitées par interféron.

Toutefois, il est troublant de constater, que dans le groupe des patients non traité, l'EDSS est aussi stable et d'évolution pratiquement linéaire par rapport à son évolution dans le groupe des patients traités. On pourrait s'expliquer, par la relative courte durée d'observation des patients dans ce travail. La SEP est une

maladie qui souvent est d'évolution lente, notamment dans sa forme progressive, et les traitements initient un ralentissement de la maladie qu'après trois à quatre ans d'utilisation, (21).

Au début du recueil des données (janvier 1998), l'EDSS des patients traités était plus péjoratif que celui des patients non traités ; Ceci est, la traduction d'une différence dans les formes nosologiques de la maladie : les patients non-traités présentaient majoritairement une forme progressive pour laquelle l'examen clinique est peu fluctuant. En revanche, les patients traités étaient en majorité atteints d'une forme rémittente pure. Dans cette forme, le patient peut être examiné au moment d'une forte activité de la maladie et avoir une évaluation clinique de l'EDSS majorée, tout en restant corrélée à l'état clinique globale.

V.5. Absence d'implication de l'Interféron dans les fluctuations du taux de FAN.

L'évolution des FAN, est similaire dans les deux groupes (annexe 11). Même, si on aurait pu s'attendre à une fréquence et des taux d'auto anticorps plus élevés dans la population traitée. Plusieurs études, (31), démontrent en effet une augmentation significative des manifestations auto-immunes avec production de FAN lors des traitements par interféron pour Hépatite C active, (32). Dans la SEP, jusqu'à présent, la preuve n'a jamais été apportée , (30). On a juste été décrit une majoration des manifestations auto-immunes associées à une production d'anticorps anti-muscle lisse dans une population de patients sous traitement par interféron, mais qui déjà présentaient 45% d'auto-anticorps avant le début du traitement. D'ailleurs, une étude datant de 1998, retrouvait sur 26 patients suivis pour une SEP avérée, une fréquence et un taux de FAN identiques dans la population traitée et la population témoin : le résultat de notre étude est en accord avec ces données de la littérature, (33).

Les courbes représentatives de l'évolution des FAN, dans les groupes de patients traités et non traités étaient tout aussi similaires, mais ce qui les caractérise le plus dans notre étude, c'est leur décroissance dans le temps.

On pourrait mettre cela sur le compte du traitement séquentiel par corticoïdes, qui comme on le sait, a la particularité de maîtriser les réactions immunitaires inadaptées. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'autres explications à ce type de variation.

La présence d'une grande diversité d'auto anticorps (34), dans la SEP traduit, dans l'état actuel des connaissances, un état immunitaire modifié : ils ne sont ni un signe caractéristique, ni un test biologique pertinent d'évaluation, et n'apportent aucune information significative dans la détection d'une résistance au traitement par interféron.

VI. CONCLUSION.

La SEP est une maladie dont l'incidence est importante, avec des conséquences économiques non négligeables, mais dont les mécanismes immuno-pathologiques de son origine ne sont pas encore totalement élucidés.

Peu de traitements ont fait la preuve de leur efficacité hormis l'interféron β 1A et β 1B et les corticoïdes. Le coût et les effets secondaires liés à l'utilisation de l'interféron, sont tels qu'il était séduisant d'identifier un marqueur biologique facile de mise en œuvre, avec coût réduit par rapport aux tests spécifiques, reproductible à grande échelle, permettant de suivre une inefficacité, une intolérance ou une aggravation de la maladie. Les facteurs antinucléaires semblaient, à la vue de leur fréquence dans cette pathologie et de la standardisation de détection, un marqueur pertinent (35).

Notre étude confirme que les FAN ne peuvent être utilisés à ce titre, leur présence n'étant pas corrélée avec un stade ou une forme de la maladie.

Ils ne traduisent pas un état clinique ou pré-clinique particulier et leur fluctuation dans le temps est indépendante de l'EDSS et du traitement par l'interféron. Ils sont souvent significativement présents .

Ils témoignent d'un désordre immunologique complexe et, correspondent à de nombreuses formes nosologiques très différentes.

L'éventail des analyses possibles chez les patients souffrants de SEP est vaste tellement il semble exister de facteurs interagissant. Il est encore nécessaire de s'intéresser à l'immunologie de la maladie, à sa génétique, à son traitement : le champ d'investigation reste à ce jour immense !

BIBLIOGRAPHIE

Les références bibliographiques sont le fruit de prospection sur Internet, avec utilisation des moteurs de recherche classiques (Yahoo, Altavista, Go, Copernic) et de Pubmed, la banque d'articles du système Medline en libre accès : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/> (site convivial, facile d'utilisation).

1. Collard RC, Koehler RP, Mattson DH Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997 Sep;49(3):857-61
2. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA et al .incidence and signicance of neutralizing antibodies to interferon beta 1A in multiple sclerosis. Multiple sclerosis collaborative research group (MSCRG). *Neurology* 1998 May;50(5):1266-72.
3. Acheson E. Epidemiology of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 1977;33:9-14
4. Olivier Lyon-Caen, Michel Clanet ;la sclérose en plaque. Paris édition John Libbey Eurotext, 1996, 139
5. Poser CM, Hibberd PL. Analysis of the 'epidemic' of multiple sclerosis in the Faroe Islands. II. Biostatistical aspects. *Neuroepidemiology*. 1988;7(4):181-9.
6. Allen I, Brankin B. Pathogenesis of multiple sclerosis. The immune diathesis and role of virus. *J .neuropathol Exp Neurol* 1993; 52(2): 95-105
7. Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. *Gazette des hopitaux* 1868;141:554-8.

8. Andrews J. The ultra structural neuropathology of multiple sclerosis. in: Wolfgang F, et al eds. Multiple sclerosis, immunology, virology and ultrastructure. New-york: academic press, 1972: 23-52.
9. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. Acta Neurol Scand 1965; 41: 1-161.
10. Williams KC, Ulvestad E, Hickey WF. Immunology of multiple sclerosis. Clin neurosci 1994; 2: 229-45.
11. Bamed S, Goodman AD, Mattson DH. Frequency of anti-nuclear antibodies in multiple sclerosis. Neurology 1995 Feb; 45(2): 384-5
12. RI Humble. Auto-anticorps et maladies auto-immunes. Amsterdam : collection option bio, elsevier.
13. Ch. André cours de D.E.S de biologie médicale , immunologie. Stratégie d'étude des anticorps antinucléaires et anti-ADN natif.
14. N Abuaf, A.C Prost et al . Comparaison cellules tumorales humaines (HEP2) et foie de rat pour la détection des anticorps antinucléaires en immunofluorescence indirecte. Ann. biol. Clin 1984, 42, 363-369.
15. El Aouad R. Les anticorps antinucléaires : détection et valeur diagnostique. Revue française des laboratoires . Nov 1993(258) 19-33.
16. L. Gerbaud. « Qualité de vie » dans le livre blanc du GERHSEP : Sclérose en plaque , du symptôme à la vie quotidienne. Nukleus, Serono 1996.
17. French-Constant C. Pathogenesis of Multiple sclerosis. Lancet 1994; 343: 271-5.

18. Berk MA, Sloan JB, Fretzin DF. Lupus erythematosus in a patient with long-standing multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1988 Nov ;19(5 Pt 2):969-72.
19. Sandberg-Wollheim M, Axell T, Hansen BU, Henricsson V, Ingesson E, Jacobsson L, Larsson A, Lieberkind K, Manthorpe R. Primary Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1992 Apr;42(4):845-7.
20. Cordoliani MA, Michon-Pasturel U, Rerat K, Arvieux J, Masy E, Hachulla E, [Multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies: study of 62 consecutive patients]. *Rev Med Interne* 1998 Sep;19(9):635-9.
21. The IFNB multiple sclerosis study group and university british columbia MS/MRI analysis group. Neutralising antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1B : experience during first three years .*Neurology* 1996 Oct;47(4):889-94.
22. Singh VK. Detection of antinuclear antibody in the serum of patients with multiple sclerosis. *Immunol Lett* 1982 Jun;4(6):317-9.
23. Heinzlef O, Johannet C, Tournier-Lasserre E, Rouillet E. Antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1995 Dec;45(12):2299-300; discussion 2300-1.
24. Owens T, Sriram S. The immunology of multiple sclerosis and its animal model, experimental allergic encephalomyelitis. *Neurol Clin* 1995;13:51-73.
25. Aisen ML, Aisen PS Antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1995 Dec ; 45(12) : 2299-300 ; discussion 2300-1 Publication Types: Comment Lettre .
26. Seyfert S .DNA antibodies in multiple sclerosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1984 Sep 14;109(37):1422-3

27. Pozzilli C, Bastianello S, Gasperini C, Salvetti M. Antinuclear antibodies and MRI activity in multiple sclerosis. *Neurology* 1998 Aug;51(2):650
28. Khan OA, Dhib-Jalbut SS. Neutralizing antibodies to interferon beta 1A and interferon beta 1B in MS patients are cross-reactive. *Neurology* 1998 Dec;51(6):1698-702.
29. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramusculaire interféron beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann.neurol.* 1996 Sep;40(3) :480.
30. Speciale L, Saresella M, Caputo D, Ruzzante S, Mancuso R, Calvo MG, Guerini FR, Ferrante P. Serum auto antibodies presence in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon 1a and 1b. *J Neurovirol.* 2000 May;6 Suppl 2:S57-61.
31. Noda K, Enomoto N, Arai K, Masuda E, and Al. Induction of antinuclear antibody after interféron therapy type-c hepatitis: its relation to efficacy. *Scand J Gastroenterol* 1996 Jul ; 31 (7) :716-22.
32. Ballardini P, Cicognani I, Montanari E, Fabbri F. Appearance of anti-DNA antibodies after treatment with interferon in chronic type C hepatitis. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1995 Jul-Aug;17(4):131-2.
33. Antiguiedad A, Ruiz J, Mendibe MM, Zarranz JJ Antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurologia* 1997 Jun-Jul;12(6):245-8.
34. Tourbah A, Clapin A, Gout O, Fontaine B, Liblau R, Batteux F, Stievenart JL Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998 Apr;55(4):517-21.
35. Dore-Duffy P, Donaldson JO, Rothman BL, Zurier RB. Antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982 Aug;39(8):504-6

ANNEXES

ANNEXE 1 : Composition de l'échantillon témoin (Patients non-traités).

| Patients | Date de Naissance | Age* | Sexe | Traitements | Type d'évolution | Date de diagnostic |
|------------|-------------------|--------|------|-------------|------------------------|--------------------|
| Patient 1 | 25 mai 1954 | 44 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1982 |
| Patient 2 | 7 avril 1963 | 35 ans | F | 0 | Rémittente | 1992 |
| Patient 3 | 20 août 1961 | 36 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1984 |
| Patient 4 | 1 septembre 1955 | 42 ans | H | 0 | Rémittente | 1983 |
| Patient 5 | 25 janvier 1956 | 42 ans | H | 0 | Secondaire progressive | 1982 |
| Patient 6 | 21 septembre 1962 | 35 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1990 |
| Patient 7 | 6 avril 1948 | 50 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1991 |
| Patient 8 | 8 août 1953 | 44 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1978 |
| Patient 9 | 11 décembre 1943 | 54 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1986 |
| Patient 10 | 27 janvier 1949 | 49 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1987 |
| Patient 11 | 5 septembre 1951 | 46 ans | H | 0 | Rémittente | 1995 |
| Patient 12 | 24 janvier 1960 | 38 ans | F | 0 | Rémittente | 1997 |
| Patient 13 | 2 décembre 1961 | 36 ans | F | 0 | Rémittente | 1990 |
| Patient 14 | 25 novembre 1927 | 70 ans | F | 0 | Secondaire progressive | 1972 |
| Patient 15 | 9 septembre 1972 | 25 ans | H | 0 | Rémittente | 1988 |
| Patient 16 | 1 avril 1950 | 48 ans | H | 0 | Secondaire progressive | 1986 |

* Au 1er janvier 1998

ANNEXES

ANNEXE 2 : Composition de l'échantillon des patients traités.

| <i>Patients</i> | <i>Date Naissance</i> | <i>Age</i> | <i>Traitement</i> | <i>Sexe</i> | <i>Type d'évolution</i> | <i>Date de diagnostic</i> |
|------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Patient 1 | 27-oct-75 | 22 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1998 |
| Patient 2 | 8-juin-55 | 43 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1982 |
| Patient 3 | 28-déc-77 | 20 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1989 |
| Patient 4 | 11-juin-53 | 45 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1996 |
| Patient 5 | 5-févr-59 | 39 ans | interferon-beta | M | Rémittente | 1978 |
| Patient 6 | 23-juil-67 | 30 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1996 |
| Patient 7 | 21-sept-66 | 31 ans | interferon-beta | M | Rémittente | 1991 |
| Patient 8 | 8-mai-67 | 31 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1996 |
| Patient 9 | 9-sept-62 | 35 ans | interferon-beta | M | Secondaire progressive | 1987 |
| Patient 10 | 4-juil-53 | 45 ans | interferon-beta | M | Rémittente | 1995 |
| Patient 11 | 27-nov-56 | 41 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1979 |
| Patient 12 | 20-nov-62 | 35 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1992 |
| Patient 13 | 31-janv-63 | 35 ans | interferon-beta | F | Secondaire progressive | 1993 |
| Patient 14 | 1-mars-73 | 25 ans | interferon-beta | M | Secondaire progressive | 1987 |
| Patient 15 | 5-juil-63 | 35 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1996 |
| Patient 16 | 15-févr-50 | 48 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1992 |
| Patient 17 | 11-sept-51 | 46 ans | interferon-beta | F | Secondaire progressive | 1986 |
| Patient 18 | 22-juil-52 | 45 ans | interferon-beta 1A | F | Secondaire progressive | 1977 |
| Patient 19 | 26-août-47 | 50 ans | interferon-beta 1A | F | Secondaire progressive | 1966 |
| Patient 20 | 8-déc-59 | 38 ans | interferon-beta | M | Secondaire progressive | 1990 |
| Patient 21 | 25-févr-62 | 36 ans | interferon-beta 1A | M | Secondaire progressive | 1985 |
| Patient 22 | 11-févr-68 | 30 ans | interferon-beta 1A | F | Rémittente | 1993 |
| Patient 23 | 21-avr-44 | 54 ans | interferon-beta | F | Rémittente | 1994 |
| Patient 24 | 9-sept-72 | 25 ans | interferon-beta | M | Rémittente | 1988 |
| Patient 25 | 8-déc-62 | 35 ans | interferon-beta | F | Secondaire progressive | 1988 |

ANNEXES

ANNEXE 3 : Synthèse statistique de la cohorte de patients.

| | Patients sans traitement | Patients sous Interféron-béta 1A Avonex® | Patients sous Interféron-béta 1b Bétaféron® | Ensemble patients traités | P |
|-----------------------------------|----------------------------|--|---|---------------------------|------|
| Age en janvier 1998 | 43,35 ans +/-10 ans | 40 ans+/- 10 ans | 38 ans+/- 10 ans | 38,8 ans+/- 9 ans | 0,89 |
| Sexe | 68,8 % de Femmes | 80 % de femmes | 65 % de femmes | 68% de Femmes | |
| Ratio (hommes/femmes) | 5/11 | | | 8/17 | 0,62 |
| Temps depuis le diagnostic | 12,18 Ans | 16 Ans | 9 Ans | 10,32 ans | 0,41 |
| Type d'évolution | | | | | |
| Rémittente | 6 | | | 16 | |
| <i>En % du total</i> | 38% | 40% | 66% | 64% | |
| Secondaire progressive | 10 | | | 9 | |
| <i>En % du total</i> | 63% | | | 36% | |
| Total | 16 | | | 25 | |

ANNEXES

ANNEXE 4 : Données EDSS et FAN pour les patients de l'échantillon témoin.

| Patients | | Début 1998 | Mi 1998 | Fin 1998 / Début 1999 | Mi 1999 | Fin 1999 / Début 2000 |
|------------|------|------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|
| Patient 1 | EDSS | 6 | 6 | 7 | 7 | 7 |
| | FAN | 1/40 | 1/50 | 1/50 | 1/80 | 1/80 |
| Patient 2 | EDSS | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | FAN | 1/100 | 1/50 | 1/200 | 1/640 | 1/160 |
| Patient 3 | EDSS | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | FAN | 1/50 | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 4 | EDSS | 4 | 4,5 | 4,5 | 4,5 | 4,5 |
| | FAN | 1/100 | 0/0 | 0/0 | 1/80 | 1/80 |
| Patient 5 | EDSS | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 |
| | FAN | 1/100 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 6 | EDSS | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 |
| | FAN | 1/50 | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 7 | EDSS | 6 | 7,7 | 5,5 | 6 | 6 |
| | FAN | 1/25 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 8 | EDSS | 6 | 4,5 | 5,5 | 6 | 6,5 |
| | FAN | 1/150 | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 9 | EDSS | 7 | 7 | 6,5 | 7 | 7 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 10 | EDSS | 8 | 6 | 6 | 6 | 7 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 11 | EDSS | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | FAN | 1/50 | 1/40 | 1/80 | 1/80 | 1/80 |
| Patient 12 | EDSS | 3 | 4 | 4 | 3 | 4 |
| | FAN | 0/0 | 1/100 | 1/100 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 13 | EDSS | 2 | 4,5 | 4 | 5 | 3 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 14 | EDSS | 7 | 7,5 | 7,5 | 7 | 8 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 15 | EDSS | 4 | 10 | 2 | 2 | 2 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 16 | EDSS | 4,5 | 6 | 4,5 | 5,5 | 5,5 |
| | FAN | 0/0 | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |

ANNEXES

ANNEXE 5 : Données EDSS et FAN pour l'échantillon des patients traités.

| <i>Patients</i> | | <i>Début 1998</i> | <i>Mi 1998</i> | <i>Fin 1998 / Début 1999</i> | <i>Mi 1999</i> | <i>Fin 1999 / Début 2000</i> |
|------------------------|------|------------------------------|-----------------------|---|-----------------------|---|
| Patient 1 | EDSS | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 2 | EDSS | 2 | 2 | 5 | 2 | 2 |
| | FAN | 1/50 | 1/50 | 1/200 | 1/80 | 0/0 |
| Patient 3 | EDSS | 4 | 0,5 | 4 | 1 | 2 |
| | FAN | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 4 | EDSS | 5,5 | 5,5 | 4 | 4,5 | 4,5 |
| | FAN | 1/200 | 0/0 | 1/320 | 1/640 | 1/160 |
| Patient 5 | EDSS | 3 | 4 | 6 | 3 | 6 |
| | FAN | 1/80 | 0/0 | 1/640 | 1/800 | 1/640 |
| Patient 6 | EDSS | 4,5 | 4 | 4 | 4,5 | 4 |
| | FAN | 1/50 | 1/200 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 7 | EDSS | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | FAN | 0/0 | 1/50 | 1/50 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 8 | EDSS | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 1/50 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 9 | EDSS | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 10 | EDSS | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/50 | 0/0 |
| Patient 11 | EDSS | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| | FAN | 1/800 | 1/800 | 1/200 | 0/0 | 1/200 |
| Patient 12 | EDSS | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | FAN | 1/40 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 13 | EDSS | * | * | * | * | 2 |
| | FAN | * | * | * | * | 0/0 |
| Patient 14 | EDSS | 6 | 6,5 | 6 | 6 | 7 |
| | FAN | 1/50 | 1/40 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 15 | EDSS | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | FAN | 1/200 | 1/50 | 1/80 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 16 | EDSS | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | FAN | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 17 | EDSS | 3 | 4 | 3 | 4 | 4 |
| | FAN | 0/0 | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 18 | EDSS | 4,5 | 3,5 | 4 | 5 | 4,5 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 19 | EDSS | 5,5 | 6 | 6 | 5 | 6 |
| | FAN | 1/50 | 0/0 | 1/50 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 20 | EDSS | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 1/50 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 21 | EDSS | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 22 | EDSS | 5,5 | 4,5 | 3 | 4 | 4 |
| | FAN | 1/50 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 23 | EDSS | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 |
| | FAN | 0/0 | 1/200 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 24 | EDSS | 3 | 2 | 2 | 3 | 3 |
| | FAN | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Patient 25 | EDSS | 3,5 | 4 | 3 | 5 | 4,5 |
| | FAN | 1/40 | 0/0 | 1/100 | 0/0 | 0/0 |

ANNEXES

ANNEXE 6 : Tableau récapitulatif des moyennes EDSS & FAN observées sur les deux échantillons.

| | Début 1998 | Mi 1998 | Fin 1998 / Début 1999 | Mi 1999 | Fin 1999 / Début 2000 | Moyenne | Ecart-Type | Variance |
|----------------------------|------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
| EDSS | | | | | | | | |
| Moyenne Echantillon témoin | 4,72 | 5,36 | 4,69 | 4,93 | 4,71 | 4,88 | 0,25 | 0,06 |
| Moyenne Echantillon traité | 3,61 | 3,23 | 3,42 | 3,41 | 3,50 | 3,43 | 0,12 | 0,02 |
| FAN | | | | | | | | |
| Moyenne Echantillon témoin | 0,010 | 0,010 | 0,003 | 0,002 | 0,003 | 0,006 | 0,004 | 0,000 |
| Moyenne Echantillon traité | 0,009 | 0,005 | 0,005 | 0,001 | 0,001 | 0,004 | 0,003 | 0,000 |

ANNEXES

ANNEXE 7 : Tableau récapitulatif des moyennes EDSS & FAN avec écart-type observées sur les deux échantillons.

| | Début 1998 | Mi 1998 | Fin 1998 / Début 1999 | Mi 1999 | Fin 1999 / Début 2000 |
|----------------------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| EDSS | | | | | |
| Moyenne Echantillon témoin | 4,72 +/- 0,96 | 5,36 +/- 1,07 | 4,69 +/- 0,91 | 4,93 +/- 0,94 | 4,71 +/- 1,14 |
| Moyenne Echantillon traité | 3,61 +/- 0,60 | 3,23 +/- 0,67 | 3,42 +/- 0,64 | 3,41 +/- 0,58 | 3,5 +/- 0,69 |
| FAN | | | | | |
| Moyenne Echantillon témoin | 0,010 +/- 0,0057 | 0,010 +/- 0,0049 | 0,003 +/- 0,0028 | 0,002 +/- 0,0024 | 0,003 +/- 0,0026 |
| Moyenne Echantillon traité | 0,009 +/- 0,0039 | 0,005 +/- 0,0033 | 0,005 +/- 0,0029 | 0,001 +/- 0,0018 | 0,001 +/- 0,0006 |

ANNEXES

ANNEXE 8 : Détermination du T' dans l'approche statistique par la Loi de Fisher-Student.

| | EDSS NT | EDSS TT | FAN NT | FAN TT |
|----------------------------|--------------|---------|--------------|----------|
| Début 1998 | | | | |
| n | 16 | 25 | 16 | 25 |
| m | 4,72 | 3,61 | 0,01 | 0,009 |
| Variance (S2) | 3,81 | 2,35 | 0,00013 | 9,72E-05 |
| t'0 | 1,93 | | 0,29 | |
| K' | 26,59 | | 28,69 | |
| Mi 1998 | | | | |
| n | 16 | 25 | 16 | 25 |
| m | 5,36 | 3,23 | 0,01 | 0,005 |
| Variance (S2) | 4,77 | 2,92 | 0,0001 | 6,94E-05 |
| t'0 | 3,31 | | 1,66 | |
| K' | 26,51 | | 27,85 | |
| Fin 1998/début 1999 | | | | |
| n | 16 | 25 | 16 | 25 |
| m | 4,69 | 3,42 | 0,003 | 0,005 |
| Variance (S2) | 3,43 | 2,66 | 0,00003 | 5,48E-05 |
| t'0 | 2,24 | | -0,99 | |
| K' | 29,10 | | 38,06 | |
| Mi 1999 | | | | |
| n | 16 | 25 | 16 | 25 |
| m | 4,93 | 3,41 | 0,002 | 0,001 |
| Variance (S2) | 3,7 | 2,22 | 0,00002 | 2,04E-05 |
| t'0 | 2,69 | | 0,70 | |
| K' | 26,31 | | 32,36 | |
| Fin 1999/Début 2000 | | | | |
| n | 16 | 25 | 16 | 25 |
| m | 4,71 | 3,5 | 0,003 | 0,001 |
| Variance (S2) | 3,7 | 3,12 | 0,00002 | 2,40E-05 |
| t'0 | 2,03 | | 1,35 | |
| K' | 30,08 | | 34,26 | |

EDSS NT = EDSS observé sur l'échantillon des patients témoins non-traités,

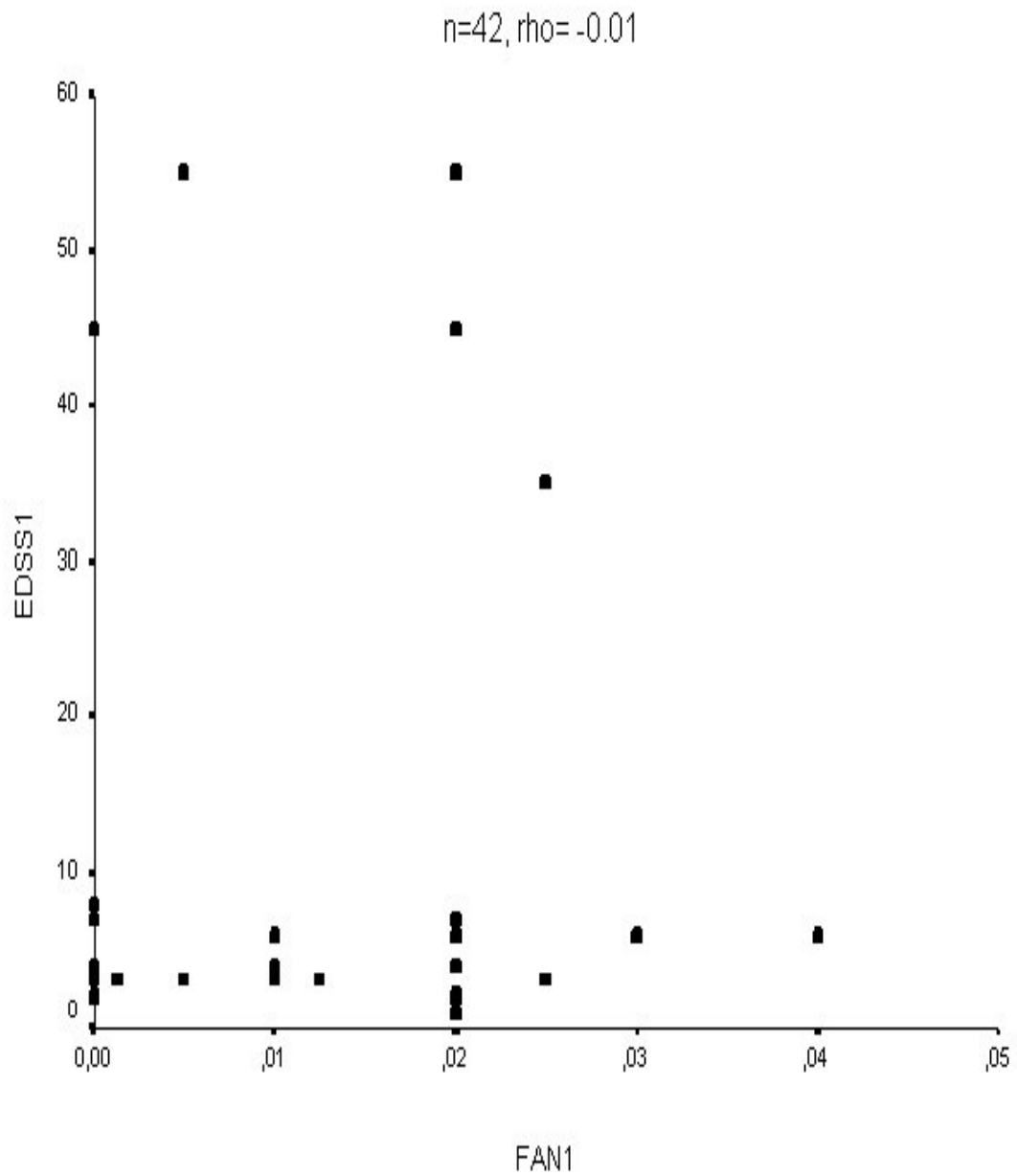
EDSS TT = EDSS observé sur l'échantillon des patients traités,

FAN NT = FAN observé sur l'échantillon des patients témoins non-traités,

FAN TT = FAN observé sur l'échantillon des patients traités.

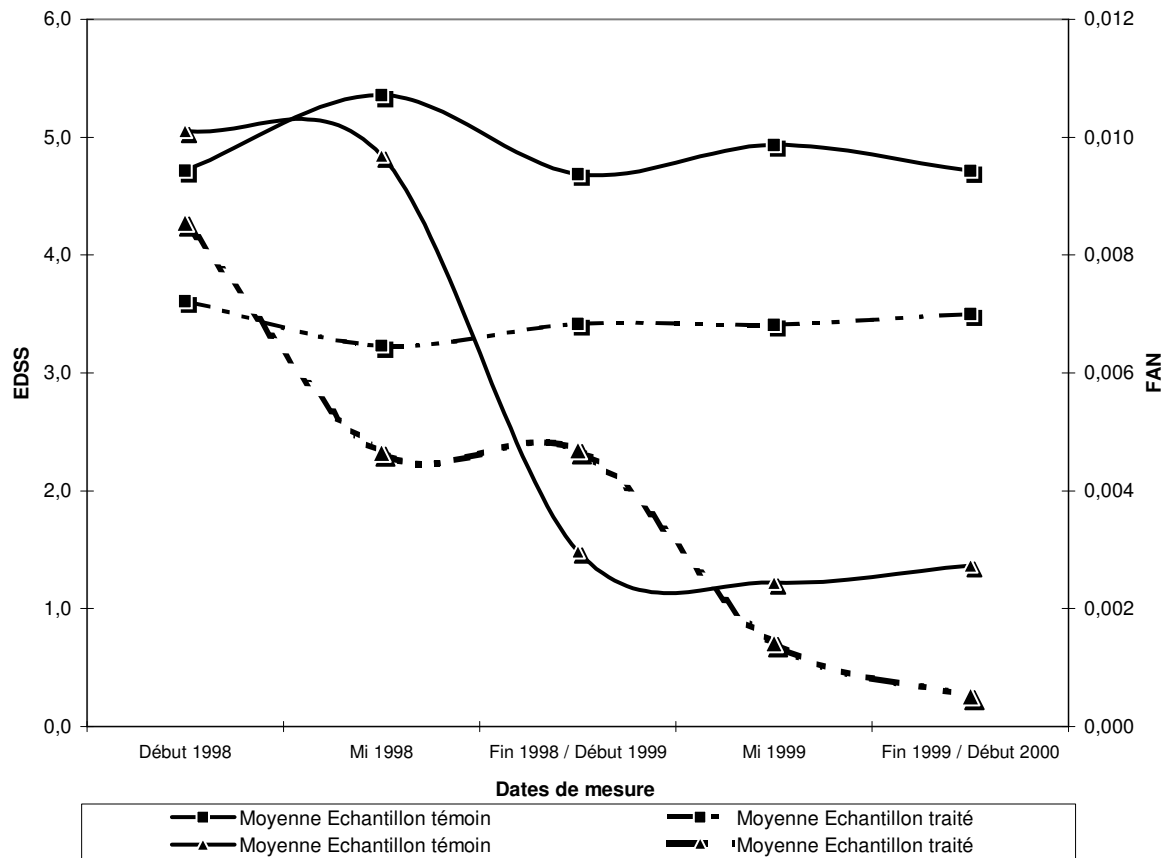
ANNEXES

ANNEXE 9 : Corrélation entre le taux de FAN initial et l'EDSS initial.



ANNEXES

ANNEXE 11 : Courbes d'évolution des moyennes EDSS et FAN.



ANNEXES

ANNEXE 12 : Tableau de cotation de l'EDSS

| | |
|------------|---|
| Niveau 0,0 | Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels à 0) |
| Niveau 1,0 | Pas de handicap, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (une fonction de score 1,0) |
| Niveau 1,5 | Pas de handicap, signes minimes d'atteinte d'au moins 2 fonctions de score 1 |
| Niveau 2,0 | Atteintes d'une des fonctions a minima (une fonction de score 2 et les autres à 0 ou 1) |
| Niveau 2,5 | Atteinte de 2 fonctions a minima (deux fonctions de score 2 et les autres à 0 et 1) |
| Niveau 3,0 | Pas de problème de déambulation : - atteinte modérée d'une fonction (une fonction de score 3) et les autres à 0 et 1 - ou atteinte a minima de plus de 2 fonctions (avec un score à 2) |
| Niveau 3,5 | Totalement autonome. Déambulation supérieure à 1 km avec en général : - soit une fonction de score 3 et les autres de score moindre (1 ou 2) - soit 5 fonctions de score 2 |
| Niveau 4,0 | Totalement autonome. Capable de marcher 500 m avec en général : - soit une fonction de score 4 et les autres de score moindre (1 ou 2) - soit deux fonctions de score 3 |
| Niveau 4,5 | Autonome. Capable de marcher seul 300 m avec en général : - soit une fonction de score 4 et les autres de score moindre (2 ou 3) - soit plusieurs fonctions de score 3 |
| Niveau 5,0 | Capable de marcher seul 200 m d'un seul tenant avec en général : - soit une fonction de score 5 et les autres de score moindre (1 ou 2) - soit 2 fonctions de score 4 et les autres de score moindre (1,2 ou 3) |
| Niveau 5,5 | Capable de marcher 100 m d'un seul tenant sans aide avec en général : - soit une fonction de score 5 et les autres de score moindre (2 ou 3) - soit plusieurs scores 4 et les autres de score moindre (1,2 ou 3) |
| Niveau 6,0 | Aide unilatérale quasi constante pour parcourir 100 m d'un seul tenant ou aide bilatérale pour marcher beaucoup plus de 100 m |
| Niveau 6,5 | Aide constante bilatérale pour marcher 20 m d'un seul tenant |
| Niveau 7,0 | Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide , essentiellement confiné au fauteuil roulant standard mais capable d'effectuer lui-même ses transferts |
| Niveau 7,5 | Incapable de faire quelques pas , strictement confiné au fauteuil roulant, a parfois besoin d'aide pour se mettre au fauteuil, peut faire avancer lui-même son fauteuil |
| Niveau 8,0 | Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil roulant, ne peut se mettre au fauteuil sans aide, autonome pour les fonctions vitales, conserve l'usage des membres supérieurs |
| Niveau 8,5 | Confiné au lit la majeure partie de la journée , garde un usage partiels des membres supérieurs. Autonomie partielle pour les fonctions vitales |
| Niveau 9,0 | Patient grabataire , ne pouvant pas communiquer et manger |
| Niveau 9,5 | Patient totalement impotent , ne peut plus communiquer convenablement, ni manger ou boire |
| Niveau 10 | Décès |

ANNEXES

ANNEXE 13 : Critères diagnostiques de Poser *et Al.*(1983)

| |
|--|
| ANNÉE 2001 |
| NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : KASBI Alexandre |
| DIRECTEUR DE THESE : DBAISS Tayssir |
| TITRE DE LA THESE : Les Facteurs Anti-Nucléaires sont-ils intéressants dans le suivi des patients atteints de Sclérose en Plaques ? |
| <p>La sclérose en plaques est une maladie dont l'étiologie n'est pas encore déterminée de façon précise ; il existe de multiples arguments pour impliquer un désordre immunitaire. La fréquence des facteurs anti-nucléaires dans cette pathologie nous a amené à déterminer, si ils avaient une quelconque relation avec le traitement par interféron ou l'évolution du l'handicap.</p> <p>41 patients suivis pendant deux ans (janvier 1998 à janvier 2000) pour SEP dans le service de Neurologie de l'Hôpital Intercommunal de Créteil ont été répartis en deux sous-populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> -16 patients non-traités par l'interféron représentaient le groupe témoin, -25 patients traités y ont été comparés sur l'évolution des FAN, l'indice d'handicap et la variation des FAN par rapport à celle de l'indice d'handicap. <p>Les résultats montraient : (1) une absence de corrélation pour l'évolution des FAN par rapport a celle de l'indice d'handicap, (2) une absence de corrélation entre le traitement par interféron et l'évolution des FAN, enfin (3) une absence de corrélation significative entre les patients traités et non-traités pour l'évolution de l'invalidité, (EDSS).</p> <p>Conclusion : cette étude suggère que le dosage des FAN n'apporte rien dans le suivi des patients atteints de SEP, qu'ils n'ont pas de signification péjorative et que le traitement par interféron n'influe pas sur leur présence.</p> |
| MOTS-CLES : <ul style="list-style-type: none"> -Sclérose en Plaques. -Anticorps Anti-Nucléaires. -Evaluation de l'Incapacité. -Interféron. |
| Adresse de l'UFR : 8, rue du Général SARRAIL, 94 010 CRETEIL Cedex. |

