

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**



Sclérose En Plaque à propos de 121 cas  
Mémoire d'obtention du diplôme de Spécialité

Dr Diankanagbè CAMARA

Option : Neurologie

Session : Juin 2017

Directeur du Mémoire : Professeur MOHAMMED FAOUZI BELAHSEN

# PLAN

PLAN .....	2
Introduction .....	6
Généralité sur la Sclérose en Plaque.....	9
I-1-Epidémiologie .....	10
I-2- Etiologie .....	12
I-3- Physiopathologie .....	14
II-Clinique.....	24
II-1 -Les formes évolutive .....	26
II-3-Examens complémentaires .....	29
III – THERAPEUTIQUES.....	39
II – 1 - Les traitements symptomatiques.....	39
II – 2 – Les traitements de fond.....	40
II – 3 – Autres thérapeutiques, perspectives .....	41
Matériels et méthodes .....	54
Résultats .....	56
Discussion .....	65
1.Prévalence de la SEP.....	66
2. Répartition des cas selon le sexe .....	67
2. Répartition des cas selon l'âge.....	68
3. Répartition des cas selon l'âge d'apparition .....	68
4. Répartition selon les signes cliniques .....	70
5. Formes évolutives .....	70
6.Traitements.....	72

6.a) - Les traitements symptomatiques .....	72
6.b) - Les traitements de fond.....	72
7.Score EDSS.....	77
Durée de suivi .....	78
Résumé .....	79
CONCLUSION.....	83
REFERENCE .....	85

## LA LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: Anticorps Anti Nucléaires
ADC	: Coefficient de Diffusion Apparent
ATB	: Antibiotiques
BHE	: Barrière Hémato Encéphalique
EBV	: Ebstein Bar Virus
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
HTIC	: Hypertension Intra Crânienne
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	: Liquide Céphalo Rachidien
LEMP	: Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive
Min	: Myo Inositol
NORB	: Névrite Optique Rétro Bulbaire
NORB	: Névrite Optique Rétro Bulbaire
PE	: Potentiel Evoqué
PEA	: Potentiel Evoqué Auditif
PEM	: Potentiel Evoqué Moteur
PES	: Potentiel Evoqué Sensitif
PEV	: Potentiel Evoqué Visuel
PL	: Ponction Lombaire
SB	: Substance Blanche
SCI	: Syndrome Cliniquement Isolé
SEP	: Sclérose en Plaque
SEP PP	: Sclérose En Plaque Primaire Progressive
SEP RR	: sclérose En Plaque Récurrente Régressive
SEP SP	: Sclérose en plaque secondairement progressive
SNC	: Système nerveux central

# INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une affection dysimmunitaire, caractérisée par une atteinte inflammatoire démyélinisante multifocale et chronique du système nerveux central (SNC), entraînant une atteinte progressive du tissu cérébral, conduisant à un état neurodégénératif. Elle se manifeste quand une lésion inflammatoire focale interrompt des voies nerveuses cliniquement pertinentes. La plupart des lésions de la SEP sont cliniquement asymptomatiques, donc, le moment d'apparition des symptômes et le type de symptôme exprimé au début de la maladie relèvent en partie du hasard. La sévérité de la maladie est ainsi extrêmement hétérogène et largement imprévisible.

La SEP commence chez 85% à 90% des patients par des symptômes récurrents et rémittents localisés dans le cerveau, le nerf optique ou la moelle épinière. Les symptômes montrent une corrélation avec la formation de lésions cicatricielles gliales ou plaques dans le SNC, après des poussées de démyélinisation inflammatoire. [2]

Cette affection démyélinisante chronique du SNC, constitue la première cause de handicap moteur non traumatique chez le sujet jeune en occident.

La SEP débute dans 70% à 80% des cas entre 20 et 40 ans. Les femmes sont trois fois plus touchées que les hommes. C'est la première cause d'handicap, d'origine non traumatique chez l'adulte jeune. Altérant significativement leur qualité de vie, et générant des coûts considérables aux patients, aux systèmes de soins, et à la société, c'est l'une des pathologies neurologiques la mieux étudiée sur le plan épidémiologique.

Depuis ses premières descriptions anatomiques par Cruveilhier (1835-1842) et de Carswell (1838), et clinique par Charcot et Vulpain (1868), l'importance accordée récemment à l'existence d'une atteinte axonale précoce et la mise en

évidence d'une hétérogénéité lésionnelle a fait porter un éclairage nouveau sur la physiopathologie de la maladie (J.C. Ouallet et Brochet). Dans ce même ordre d'idée, Le rôle de l'inflammation qui a été souligné à partir de l'étude de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), (Rivers et Schwencker, 1934), et de la mise en évidence d'une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines a été reconsidéré à la lumière de travaux récents montrant l'ambivalence de son effet (Kabat, 1942). L'application de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire après avoir révolutionné le diagnostic de la SEP, a permis de mieux en appréhender la physiopathologie et d'évaluer in vivo l'influence des thérapeutiques. L'apparition de thérapeutiques nouvelles a marqué la dernière décennie mais leur impact sur le devenir à long terme des patients reste inconnu. [1]

Le diagnostic, la classification et le traitement de la SEP ainsi que les autres maladies démyélinisantes ont évolué au cours de la dernière décennie. Bon nombre de principes fondamentaux concernant la pathogénie de la SEP et l'évolution clinique sont en cours de réécriture. [1]

# GENERALITES

## I-1.EPIDEMIOLOGIE :

### 1-La prévalence :

Le dernier atlas de la Sclérose en plaques (SEP), estime la prévalence de cette maladie neurologique auto-immune à travers le monde aux alentours de 2.3 millions de personnes, réalisée par la Fédération internationale de la SEP, correspond à une augmentation des cas diagnostics de 9.5% sur cinq ans à l'échelle du globe. La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme, la SEP est plus fréquente dans les régions tempérées que tropicales, sa prévalence décroît schématiquement en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord [3,4]. On distingue ainsi trois zones de prévalence :

Une zone de forte prévalence (dite aussi zone à haut risque), 30 à 80/100.000 : Europe du nord, le nord des Etats-Unis, le nord du Canada, Israël, le sud de la Nouvelle Zélande, le sud-Est de l'Australie et l'Est de la Russie.

Une zone de moyenne prévalence (entre 10 et 30 pour 100 000) : Le Sud de l'Europe, le sud des Etats-Unis, la plus grande partie de l'Australie, l'Afrique du sud, le sud du bassin méditerranéen, la Sibérie, l'Ukraine et une grande partie de l'Amérique latine.

Une zone de faible prévalence, inférieure à 5/100.000 : plus au Sud Asie (Japon, Chine) et l'Afrique noire.

La prévalence en Europe est estimée à 83 cas pour 100 000 habitants et le taux d'incidence annualisée à 4.3 cas pour 100 000. [4]

Au Maroc, aucune étude sur le taux de prévalence de la SEP n'a été publiée dans la littérature. En 2010, dans une revue de la littérature étudiant l'épidémiologie de la SEP dans le monde [6], Ron Milo et Esther Kahana classent le Maroc parmi les pays de moyenne prévalence avec 17/100 000 habitants, 10 cas pour 100 000 en

Tunisie et de 6 à 9 cas/100 000 en Libye. Le Maroc présenterait donc la prévalence la plus élevée de la région maghrébine.

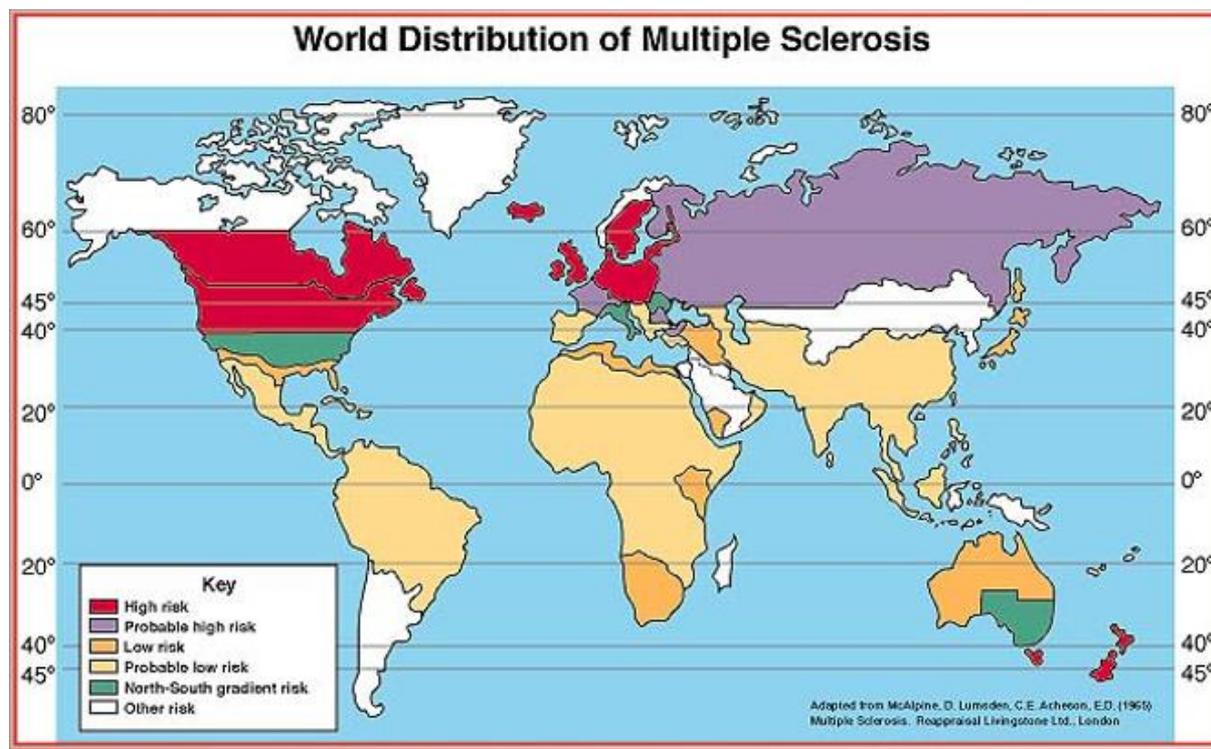


Fig1 : Répartition de la prévalence de la SEP dans le monde.[7]

## 2-L'âge et le sexe :

La SEP a une prédominance féminine avec un sexe ratio femmes – hommes de 2,6. L'âge de début se situe généralement entre 20 et 40 ans (légèrement plus tardif chez les hommes que chez les femmes). Rarement, une SEP peut commencer aussi précocement qu'à l'âge d'un ou deux ans, parfois aussi tardivement que dans la huitième décennie. [10]

## I-2-Facteurs étiologiques :

Les mécanismes responsables de l'apparition de cette maladie acquise sont difficiles à établir car elle est probablement d'origine plurifactorielle, mais différents arguments laissent supposer une intrication complexe de susceptibilité génétique individuelle et de facteurs environnementaux.

### 2-1-Facteurs génétiques :

La SEP est probablement multi génique et multifactorielle. L'étiologie génétique de la SEP est suggérée par l'augmentation du risque pour un patient de développer une SEP si un des membres de sa famille en est atteint.

Des études familiales ont montré que le risque de développer une SEP pour le (facteur génétique) jumeau/jumelle d'un patient est augmenté de 25 à 30% par rapport à la population générale. Dans le cas de jumeaux dizygotes, ce risque n'augmente que d'environ 5%.

D'autre part, environ 20% des patients ont au moins un apparenté atteint. Le risque de développer la maladie pour une personne apparentée au 1er degré à un patient passe de 0,1% à 5% pour les frères/sœurs, 2% pour les parents et 2% pour les enfants. [10]

### 2-2-Facteurs ethniques :

Les études épidémiologiques sur les différents groupes ethniques d'une même région montrent que les évolutions cliniques sont souvent différentes. Par exemple, les Afro-américains ont un début plus tardif de la maladie, une forme plutôt optico-spinale (névrite optique et atteinte médullaire) et un décours plus agressif que les Américains caucasiens d'une même région des USA.

En France, il a été démontré que les patients d'origine nord-africaine ont une maladie plus progressive, des poussées plus sévères et une rapide accumulation de handicap que les patients d'origine européenne, et ce indépendamment du fait qu'ils soient immigrés ou nés en Europe. Ceci est un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse d'une influence génétique sur l'expression clinique de la SEP.[17]

### 2-3-Facteurs de risque infectieux :

Des lésions de démyélinisation peuvent survenir après une infection. Le rôle des virus peut être direct ou indirect, par l'intermédiaire de la désorganisation du système immunitaire. Il est par ailleurs connu que les patients porteurs de SEP ont des taux d'anticorps antiviraux plus élevés que les autres. Plusieurs virus ont été incriminés dans le développement de la SEP : les paramyxovirus responsables de la rougeole, le virus ourlien à l'origine des oreillons, HHV6 pourvoyeur d'exanthème, et EBV. [11,12]

### 2-4-Facteurs de risque environnementaux :

Le tabac : Le tabagisme est un des facteurs environnementaux incriminés dans le déclenchement de nombreuses pathologies auto-immunes : lupus, polyarthrite rhumatoïde... Il serait également impliqué dans le déclenchement de la SEP chez des personnes ayant une susceptibilité génétique. Il y aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que les non-fumeurs [12,13]

Le stress : L'influence du stress a été évoquée depuis longtemps et les patients rapportent souvent l'existence d'un stress déclenchant la première poussée.

Le stress agirait sur la SEP par le biais du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome. [13,14]

Vitamine D : La vitamine D semble avoir d'importants effets anti-inflammatoires, antiprolifératif et modulateurs sur les facteurs de croissance et la neurotransmission. Sa carence est corrélée au degré de handicap au début de la maladie, puis semble associée de manière non spécifique aux formes progressives, suggérant son rôle essentiel dans la progression du handicap. [16]

Autres : Alimentation [15], obésité,

## II - Physiopathologie et pathogénie de la Sclérose en Plaque :

Les données pathologiques, l'imagerie, les études génétiques, épidémiologiques et immunologiques ont fourni des données extrêmement nombreuses, parfois contradictoires, qui ont cependant permis d'approcher les mécanismes de cette affection. (J.C. Ouellet et Brochet, 2004). [1]

La phase initiale de la lésion de démyélinisation est caractérisée par une rupture de la barrière hémato-encéphalique et par une infiltration des lymphocytes et des monocytes activés d'origine sanguine. Le primum movens de la maladie ne se situe donc pas au niveau du système nerveux central mais bien au niveau systémique.

Dans le répertoire immunitaire du sujet normal, il existe un petit nombre de clones lymphocytaires T, inactifs ou dormants, dirigés contre des épitopes de diverses protéines de la myéline, comme la protéine basique de la myéline (MBP), la myéline-associated glycoprotéine (MAG) ...

Des facteurs génétiques probables (défiance de l'immunorégulation) et environnementaux conduisent à l'activation et à la prolifération de ces clones auto-

réactifs, ainsi qu'à leur passage dans le SNC au travers de la BHE. Ainsi, dans le compartiment périphérique, les lymphocytes T CD4 + (LT CD4) myélinoréactifs (faisant partie du répertoire immunologique normal), sont stimulés par la présentation d'un exo-antigène (par exemple d'origine virale) dont la structure est proche d'un auto-antigène de la myéline (mimétisme moléculaire). Cette présentation est réalisée par une cellule dendritique, ou cellule présentatrice d'antigène, par le biais d'un complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II). Il en résulte ensuite une activation et une prolifération de ces LT CD4 naïf (Th0). Ceux-ci peuvent potentiellement se différencier en LTh1 (responsables de l'immunité cellulaire), en LTh2 (responsable de l'immunité humorale), en LTh17 (qui sont des cellules pro-inflammatoires) ou en LT reg (qui sont des cellules régulatrices).

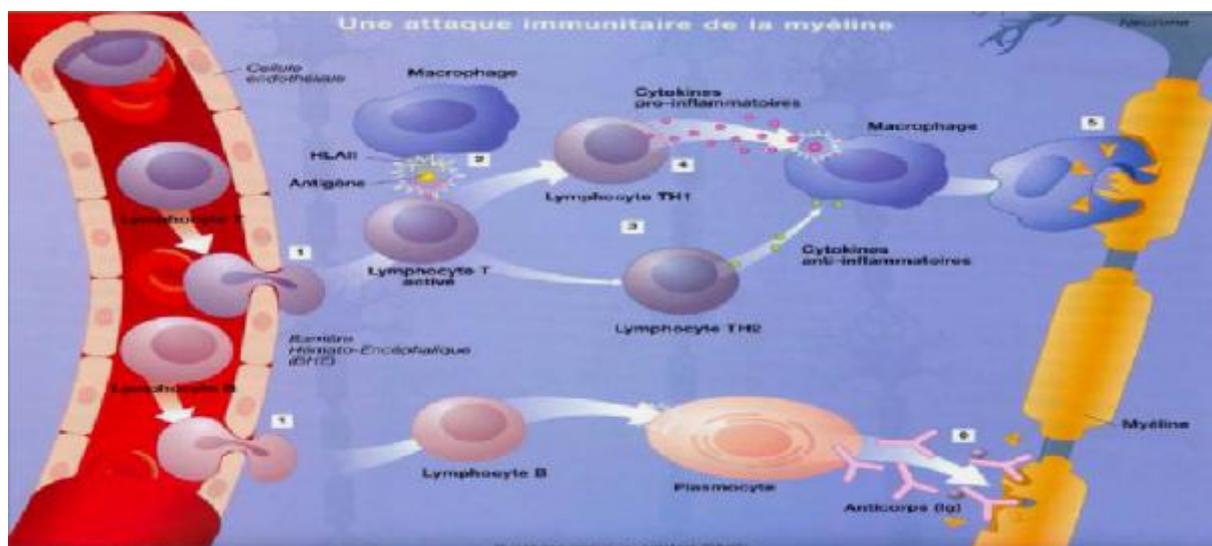


Fig 2 : Démyélinisation d'origine immunitaire [19]

## II-1-Sémiologie de la Sclérose en plaque :

La sclérose plaque (SEP) commence chez 85% à 90% des patients par des symptômes neurologiques récurrents et rémittents localisés dans le cerveau, le nerf optique ou la moelle épinière. Les symptômes montrent une corrélation avec la formation de lésions cicatricielles gliales ou plaques dans le SNC, après des poussées de démyélinisation inflammatoire. La complexité du diagnostic de certitude de la SEP via les différents moyens d'exploration clinique ou paraclinique a conduit à la publication et à l'affinement au cours du temps de nombreux regroupements de critères diagnostiques, qui reposent tous essentiellement sur deux principes de base :

Les lésions du SNC doivent être disséminées dans l'espace et dans le temps. Les autres explications potentielles des symptômes doivent être écartées.

Ce chapitre traite des critères diagnostiques de la SEP les plus récemment publiés et des diagnostics différentiels pouvant être envisagés comme autres causes potentielles pour des symptômes neurologiques. [1]

## II-2- Lésions :

### II-1-a-Distribution des plaques :

L'aspect macroscopique du SNC dans une SEP évoluée est caractérisé par un certain degré d'atrophie cérébrale et de la moelle, aussi la présence de multiples plaques fermes, bien délimitée de taille (quelques mm à quelques cm), de forme, de couleur et de répartition variables. Largement distribuées dans la Substance blanche, de façon bilatérale mais asymétrique, prédominant aux régions proches des ventricules : latéraux, le plancher de l'aqueduc et le quatrième ventricule. Les autres plaques encéphaliques se répartissent dans la substance blanche lobaire et à la

jonction blanc-gris (environ 17%). Dans une étude, 22% des plaques étaient frontales, 15% pariétales, 12% temporales et seulement 1% occipitales. Environ 10% dans la substance grise pour moitié dans le cortex et pour moitié dans la substance grise profonde. Les nerfs et voies optiques (radiations optiques en particulier) sont très fréquemment atteints de façon extensive. Les plaques du tronc cérébrale et du cervelet sont sous-estimées à la macroscopie alors qu'elles y sont nombreuses précisément la région périaqueducale et le faisceau longitudinal médian. Elles sont également nombreuses dans la moelle surtout cervicale. Les patients atteints d'une forme médullaire ont souvent une extension lésionnelle à ce niveau sans atteinte encéphalique. [1]

#### II-1-b- Lésions actives et inactives :

Les données immunohistochimiques récentes concernant la présence de protéines myéliniques dans les macrophages, les marqueurs de l'activation macrophagique, l'importance des lésions des oligodendrocytes et la remyélinisation ont permis d'affiner la description de ces lésions. Ainsi (Lucchinetti et al.) distinguent les lésions :

- Actives précoces situées en bordure de plaque (macrophages actifs contenant des débris myéliniques et immuno-réactifs pour toutes les protéines de la myéline) ;
- Actives tardives (macrophages actifs contenant des débris myéliniques immuno-réactifs pour le protéolipide mais pas la glycoprotéine myélinique oligodendrogliale) ;
- Démyélinisées inactives (complètement démyélinisées mais dont les macrophages contiennent des vacuoles vides ou PAS+) ;

- Remyélinisantes précoces (caractères en microscopie électronique par la présence d'axones entourés de fines gaines myéliniques) ;
- Remyélinisantes tardives ou shadow plaques (astrogliose focalisée avec une densité myélinique réduite). [1]

## II-2-Les critères diagnostiques

Le regroupement le plus récent de critères diagnostiques concernant la SEP est constitué par les révisions de 2005 des "critères de McDonald" (Tableau 1-1)

(Polman et al. 2005). Les critères McDonald permettent d'établir un diagnostic sur la base du tableau clinique seul, si des poussées signent cliniquement au moins deux localisations différentes. La définition généralement acceptée d'une poussée est le développement de symptômes neurologiques, confirmés par l'examen clinique, vraisemblablement provoqués par une lésion démyélinisante inflammatoire, d'une durée d'au moins 24 heures.

Dans la mesure où de nombreux patients présentant un stade précoce de la maladie ne répondent pas à la stricte définition clinique de la SEP, les critères de McDonald permettent de recourir à des examens complémentaires, notamment l'IRM, l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) et la mesure des potentiels évoqués visuels (PEV) (Gronseth et Ashman, 2000 ; Annexe A) afin de satisfaire à l'exigence de la dissémination spatiale et temporelle.

La symptomatologie révélatrice de la SEP est très variée. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs (45%), moteurs (20%), une atteinte du nerf optique (17%), une ataxie (13%), une diplopie ou vertige (13%). (Weinshenker et al., 1989). Le diagnostic repose sur l'examen clinique et si nécessaire sur des examens complémentaires. L'analyse du liquide cérébrospinal (LCS) met en évidence une

réaction inflammatoire du SNC et élimine un processus infectieux ou néoplasique. La présence d'un index d'immunoglobulines G (IgG) augmenté, d'un profil oligoclonal des IgG permet de démontrer une disséminations patiale de la maladie. Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont utiles pour prouver cette dissémination. L'IRM cérébrale peut démontrer non seulement une dissémination spatiale mais aussi temporelle par la mise en évidence de nouvelles lésions en T2 ou d'images prenant le gadolinium. Des critères diagnostiques ont été établis par Poser en 1983 (Poser et al., 1983) [17]. Il proposait les termes de SEP « définie », « possible », « probable ». Ces critères ne tenaient pas compte de l'IRM qui a actuellement pris une place importante dans le diagnostic de la SEP.

De nos jours, le diagnostic de SEP est fondé sur la mise en évidence d'une dissémination de lésions dans l'espace et dans le temps, sur la présence d'arguments (cliniques, IRM, LCR) en faveur du caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et enfin sur l'absence d'autre maladie évolutive.

L'utilité de l'IRM comme examen complémentaire dans le diagnostic de SEP liée à son apport de preuve dans la dissémination des lésions aussi bien dans l'espace que dans le temps. Cette dernière est déterminée par la présence simultanée de lésions prenant le contraste au Gadolinium et d'autre ne prenant pas le contraste.

Les critères de Barkhof et al. [20] constituent le meilleur compromis sensibilité-spécificité pour le diagnostic de dissémination spatiale en IRM. Au moins 3 des 4 critères sont requis pour retenir le diagnostic de SEP :

Une lésion T1 rehaussée par le Gadolinium ou 9 hyperintenses T2 ;

Au moins 1 lésion sous-tentorielle ;

Au moins 3 lésions juxta-corticale ;

Au moins 3 lésions péri ventriculaires

Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale infra-tentorielle dans ces critères d'où l'importance de réaliser une IRM de la moelle.

Les critères McDonald et al. 2001[21] permettent d'évaluer la prolifération des lésions dans le temps :

Une lésion prenant le Gadolinium trois mois après une poussée.

Une nouvelle lésion hyperdense en T2 trois mois après le premier examen IRM.

Si une première IRM a été réalisée plus de trois mois après la poussée, toute nouvelle lésion hyper intense en T2 est considérée comme l'expression d'une dissémination dans le temps.

Les critères de McDonald ont été révisés en 2005 (Polman et al. 2005) (Tableau 1-1) [22] et en 2010 (Polman et al. 2010) (Tableau1-2) [23]

Tableau 1-1 : Révision de 2005 des critères diagnostiques de McDonald pour la SEP.

Tableau clinique	Données supplémentaires nécessaires pour établir un diagnostic de sclérose en plaques
<p>≥2 poussées ; au moins 2 lésions objectivées par l'examen clinique</p> <p>≥2 poussées ;</p> <p>1 lésion objectivée par l'examen clinique</p>	<p>Aucune</p> <p>=&gt; Dissémination spatiale, à démontrer par</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• 2 lésions IRM détectées ou plus concordant avec une SEP plus LCR positif ou</li> <li>• Attente d'une autre poussée clinique impliquent un site différent</li> </ul>
<p>1 poussée ; ≥2 lésions objectivées par l'examen clinique</p>	<p>=&gt; Dissémination temporelle, à démontrer par</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• 2ème poussée clinique</li> </ul>
<p>1 poussée ; 1 lésion objectivée par l'examen clinique</p> <p>(Présentation monosymptomatique ; syndrome cliniquement isolé)</p>	<p>=&gt; Dissémination spatiale, à démontrer par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• 2 lésions détectées à l'IRM ou plus concordant avec une SEP plus LCR positif ET</li> </ul> <p>=&gt; Dissémination temporelle, à démontrer par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM ou</li> <li>• 2ème poussé clinique</li> </ul>

Si les critères indiqués sont remplis et s'il n'existe pas de meilleure explication pour le tableau clinique, le diagnostic de SEP peut être posé ; en cas de suspicion, mais si les critères ne sont pas entièrement remplis, le diagnostic sera « SEP possible » ; Si un autre diagnostic apparaît au cours de l'évaluation permettant de mieux expliquer l'ensemble di tableau clinique, le diagnostic sera alors « pas une SEP »

Tableau 1-2 : Critères McDonald 2010 de diagnostic de SEP

Critères McDonald 2010 de diagnostic de SEP	
Présentation clinique	Examens complémentaires
≥2 poussées <sup>a</sup> , manifestations cliniques objectives évidentes ≥2 lésions ou manifestation clinique objective d'une lésion avec une poussée antérieure évidente <sup>b</sup>	Rien <sup>c</sup>
≥2 poussées <sup>a</sup> avec manifestation clinique objective d'une lésion	≥2 poussées <sup>a</sup> avec manifestation clinique objective d'une lésion Dissémination dans l'espace démontré par ≥1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions suivantes (péri ventriculaire, juxta corticale, infra tentorielle, médullaire) <sup>d</sup> ou attendre une nouvelle poussée <sup>a</sup> avec des manifestations cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC
1 poussée <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> avec manifestation objective d'une seule lésion. (Syndrome clinique isolé)	Dissémination dans le temps et dans l'espace démontré par <sup>d</sup> : Pour la dissémination dans l'espace : ≥1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions suivantes (péri ventriculaire, juxta cortical, infra tentorielle, médullaire) <sup>d</sup> ou attendre une nouvelle poussée <sup>a</sup> avec des manifestation 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 <sup>a</sup> Clinique
Présentation clinique	Examens complémentaires
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP primitivement progressive (PP)	Progression d'une atteinte sur <b>un an</b> (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 (péri ventriculaire, juxta corticale, sous tentorielle) 2- Dissémination spatiale évidente au niveau médullaire basée ≥2 lésions T2 dans la moelle 3- LCR positif (bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation et/ou élévation de l'index IgG)

Polman et al 2010.<sup>4</sup> 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<sup>a</sup>. 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 caractéristique 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<sup>b</sup>. Le diagnostic clinique se basant sur la présence de signes cliniques objectifs 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.

### III-DIAGNOSTIC CLINIQUE :

Les manifestations cliniques, très hétérogènes liées à la topographie des lésions inflammatoires. Le diagnostic est évoqué sur des arguments de dissémination spatiale (deux anomalies cliniques non expliquées par l'atteinte d'une même région anatomique) et temporelle (au moins un mois séparant deux poussées) ainsi que l'absence d'un autre diagnostic susceptible d'expliquer la symptomatologie clinique.

L'établissement de la dissémination spatiale est plus facile que celui de la dissémination temporelle dans une SEP précoce. Si des preuves d'au moins deux lésions ne peuvent pas être observées à l'examen neurologique, l'IRM fournit souvent la preuve de lésions cérébrales ou médullaires disséminées. Des critères IRM spécifiques existent pour démontrer la dissémination spatiale (Tableau 1-2). Le LCR, lorsqu'il présente des bandes oligoclonales ou un index d'immunoglobulines IgG élevé, peut également contribuer à établir les critères de dissémination spatiale. Cela peut être particulièrement utile lorsque les antécédents cliniques ou l'IRM ne suggèrent pas clairement une SEP.[17]

Syndrome clinique isolé (SCI) [24] :

L'évènement neurologique initial suggérant une démyélinisation est fréquemment dénommé syndrome cliniquement isolé (SCI). Les patients présentant un SCI et des preuves de dissémination spatiale à l'IRM ou dans le LCR sont exposés à un risque élevé de présenter des poussées démyélinisantes supplémentaires. Le délai jusqu'à la seconde poussée clinique est imprévisible. Certains patients peuvent récidiver après une courte période, ce qui satisfait aux critères de dissémination temporelle, tandis que d'autres ne montreront une récurrence que plusieurs mois ou années plus tard, tandis qu'un faible pourcentage ne récidivera jamais.

Il faut alors évaluer le risque statistique d'évolution vers une SEP. La première manifestation de la SEP est un SCI dans 85 % des cas. Il est le plus souvent monofocal, affectant les voies longues (46 %), le nerf optique (21 %), le tronc cérébral (10 %). Il est multifocal dans 23 % des cas. Toutefois, il n'évolue pas toujours vers une SEP.

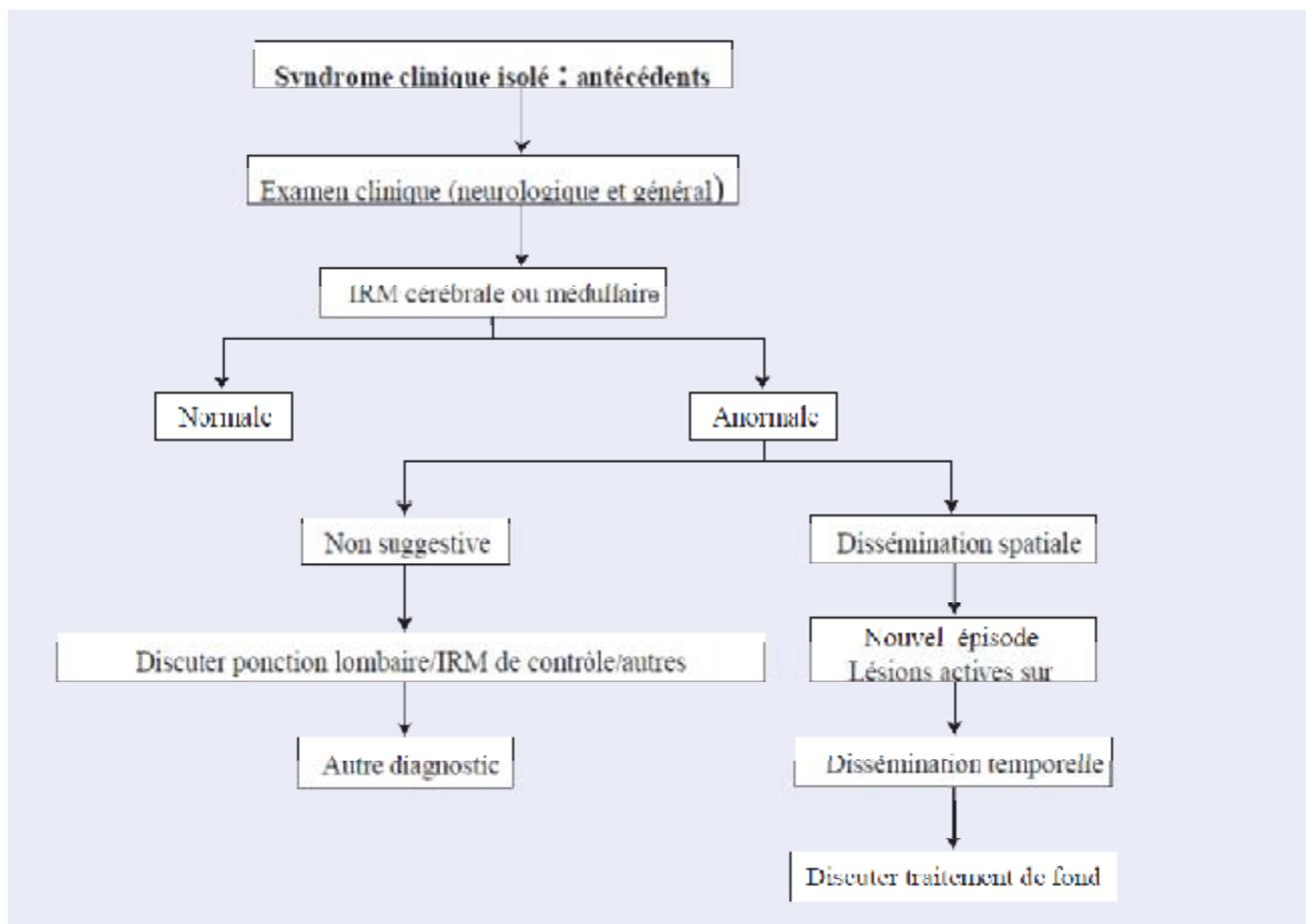


Fig3 : Démarche diagnostique encas de syndrome clinique isolé [25]

Les signes cliniques révélateurs [28] :

Troubles de la motricité : pouvant aller de la fatigue et une baisse de la force musculaire jusqu'à la paralysie, atteinte le plus souvent des membres inférieurs. Des crampes douloureuses : peuvent survenir, interfèrent avec l'autonomie des patients  
Réflexes ostéo-tendineux augmentés, réflexes cutanés abdominaux diminués, signe de Babinski et clonus souvent observables.

Troubles de la vision : en rapport avec une névrite optique rétrobulbaire, Baisse de l'acuité visuelle, Opthalmoplégie avec diplopie par atteinte du VI.

Troubles sensitifs par atteinte cordonale postérieure : paresthésies, ataxie proprioceptive (signe de Romberg), signe de Lhermitte.

Troubles cérébello-vestibulaires : Syndrome cérébelleux, dysarthrie, vertiges, nystagmus, trouble de l'équilibre et de la coordination des mouvements.

Troubles intestinaux et génito-sphinctériens: Troubles sexuels, incontinence, rétention partielle.

Troubles cognitifs et émotionnels : Perte de mémoire, dépression, changement d'humeurs.

Les formes cliniques évolutives [27] :

La sclérose en plaques est une maladie chronique et évolutive. Elle est caractérisée par des phases dites poussées, lors de l'apparition de nouvelles zones démyélinisées, et des phases de rémission lorsque la plaque se cicatrise avec résorption de l'œdème et éventuellement remyélinisation partielle ; lors des nouvelles poussées, les lésions deviennent de plus en plus définitives. Quatre formes sont classiquement décrites :

- La forme récurrente-rémittente (RR) évoluant par poussées plus ou moins espacées. La forme RR devenue secondairement progressive (SP) : Les

poussées deviennent plus rares ou disparaissent totalement pour céder la place à une progression continue des signes neurologiques. La progression est définie par l'aggravation de signes neurologiques sur une période de 3 à 6 mois, sans retour à l'état neurologique antérieur. Cette phase est donc moins inflammatoire que la phase RR, et pourrait être liée à la dégénérescence neuronale progressive.

- La forme primaire progressive (PP) dont les symptômes neurologiques dès le début s'aggravent continuellement. Elle s'observe dans 15 à 20% des cas et chez les personnes de plus de quarante ans surtout. Cette forme est moins inflammatoire que la précédente. Il n'y a pas de poussées au début.
- La forme progressive avec poussées (SEP-PR) est caractérisée par une progression du handicap dès le début, avec des poussées importantes nettes, suivies ou non de rémissions et des périodes entre les poussées caractérisées par une progression continue. Bien que ce soit le sous type le moins courant, des essais cliniques récents pour la SEP progressive ont largement démontré l'existence de cette forme de SEP. Le comportement de la SEP-PR est semblable à celui de la SEP-SP. On pourrait envisager de regrouper ces formes évolutives de la maladie dans deux catégories, les formes de SEP avec poussées et les forme.

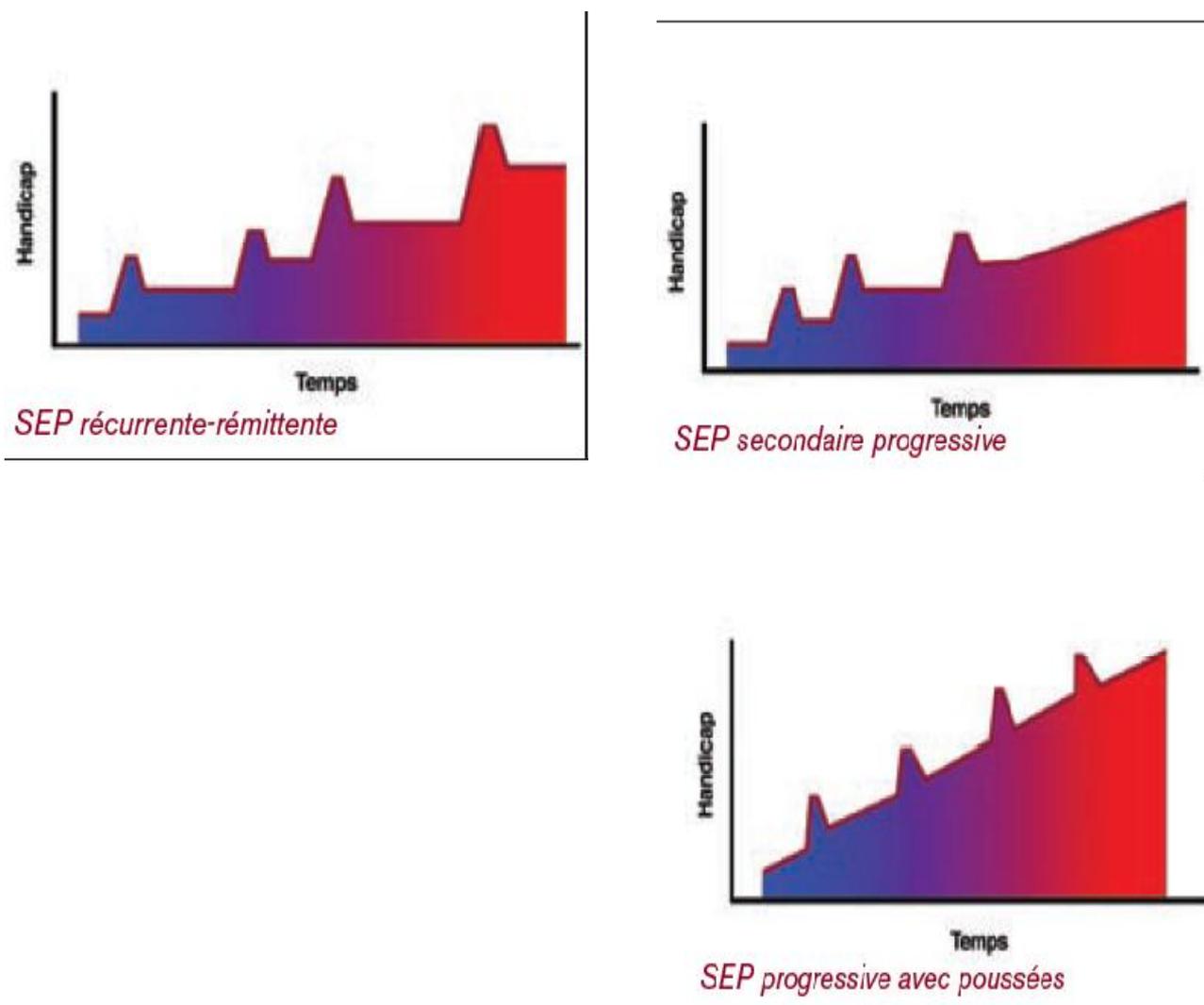


Fig4 : Différentes formes évolutives de la SEP[32]

## IV-Examens complémentaires

### IV-1-IRM cérébro-médullaire :

#### 1-a-IRM conventionnelle

Examen de référence pour l'exploration de la pathologie de la substance blanche, avec une meilleure sensibilité dans la détection précoce des plaques inflammatoires démyélinisantes. Il permet la confirmation du diagnostic de la sclérose en plaques en mettant en évidence la dissémination spatiale et temporelle des plaques, le suivi évolutif, évaluation de la réponse au traitement ainsi que la prévision du pronostic de la maladie.

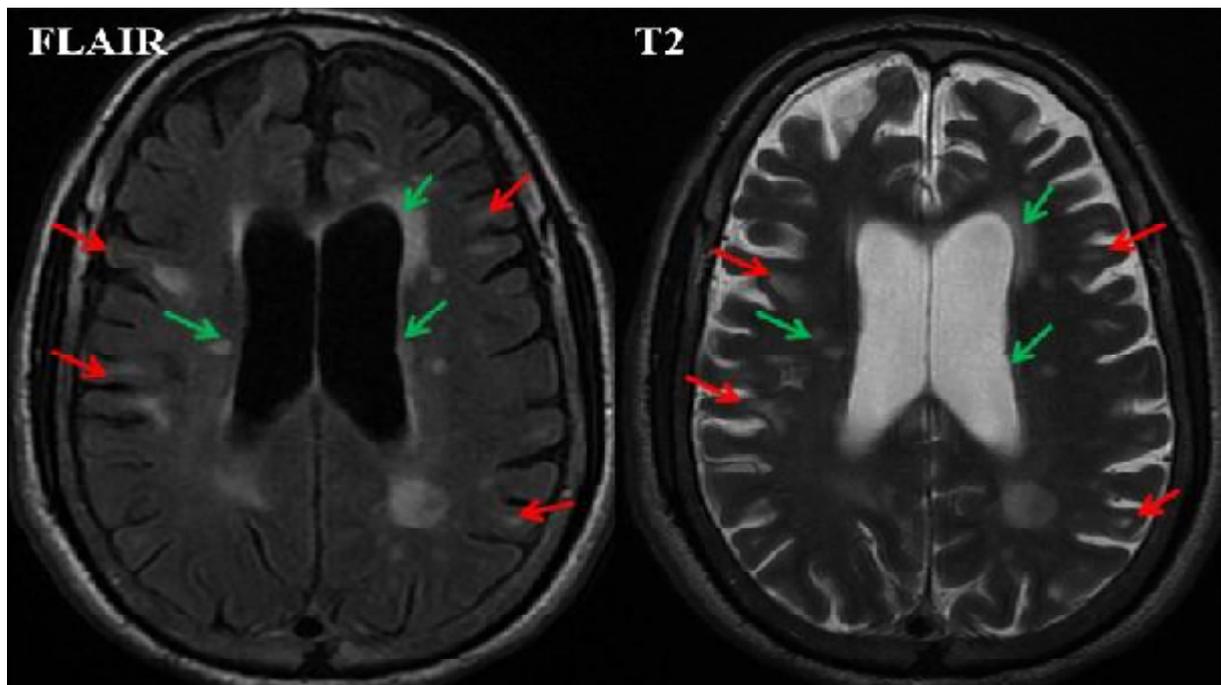


Fig 5 : Aspect typique des lésions de la SEP Multiples hypersignaux T2 et FLAIR de la SB juxta corticale (flèche rouge) et juxta ventriculaire (flèche verte).

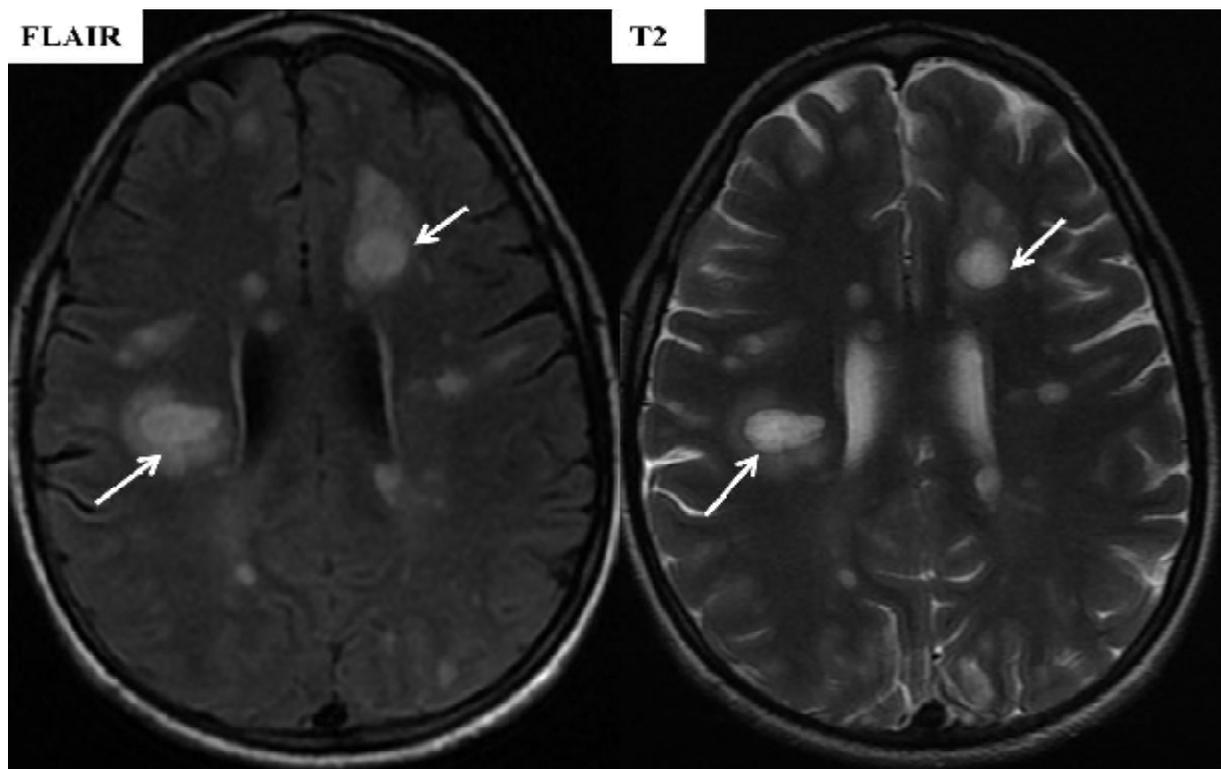


Fig6 : Aspect typique des lésions de la SEP Multiples lésions nodulaires de la SB profonde, décrites en hypersignal T2 et FLAIR plus marqué au centre qu'à la périphérie correspondant à l'œdème péri lésionnel.

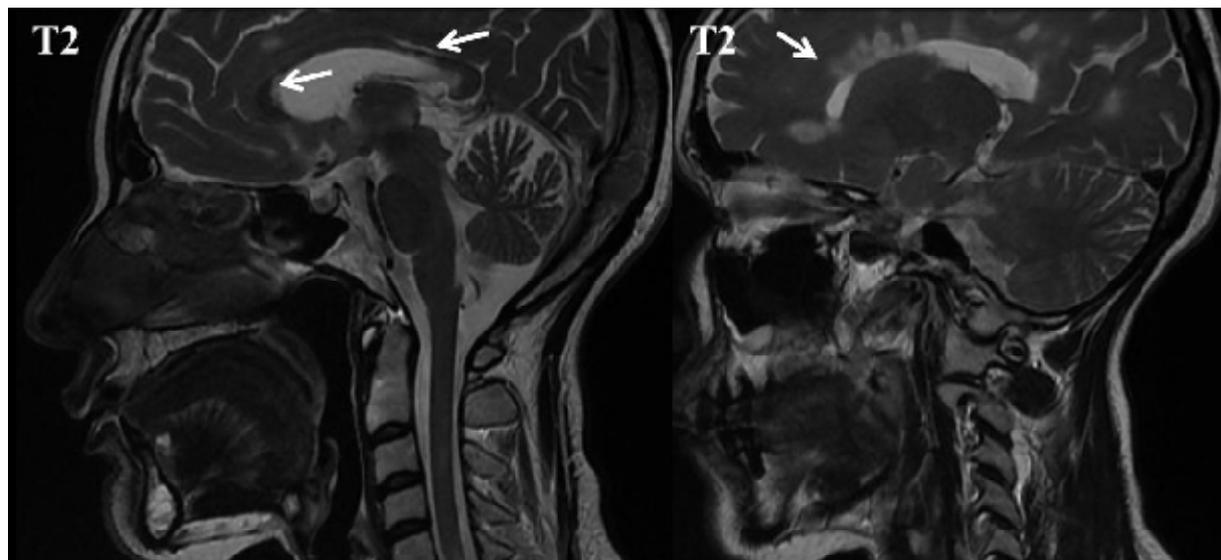


Fig7 : Hypersignaux T2 du corps calleux et perpendiculaires à l'axe des VL donnant l'aspect de « crête de coq »

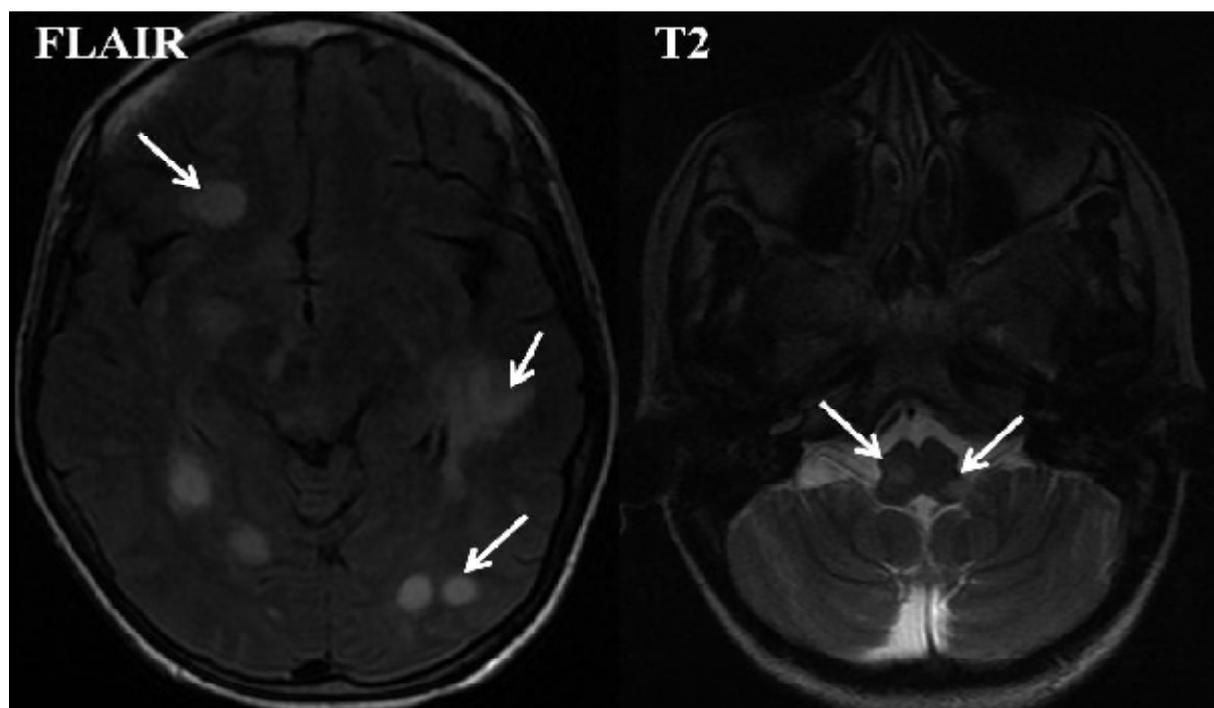


Fig8 : Hypersignaux T2 et FLAIR de la SB de forme arrondie, intéressant les régions fronto temporo-occipitales et bulbaire.

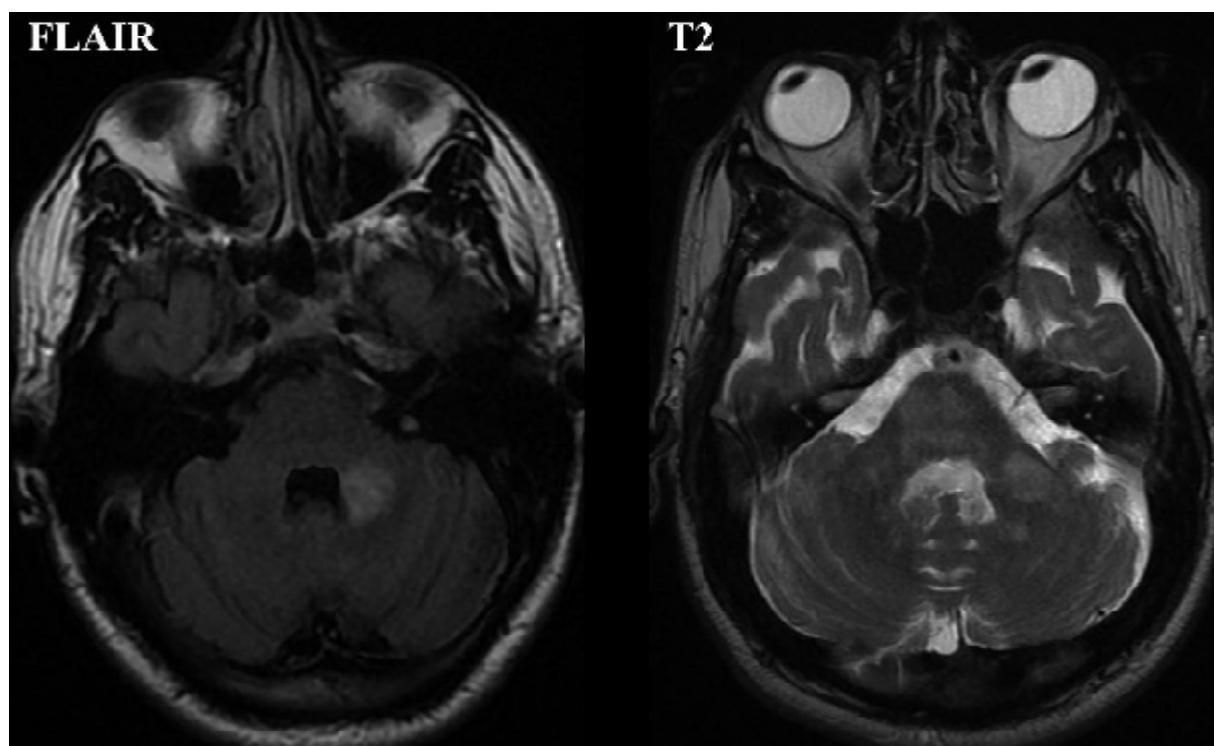


Fig 9 : Hypersignaux T2 et FLAIR du plancher du V4, pontique et des pédoncules cérébelleux

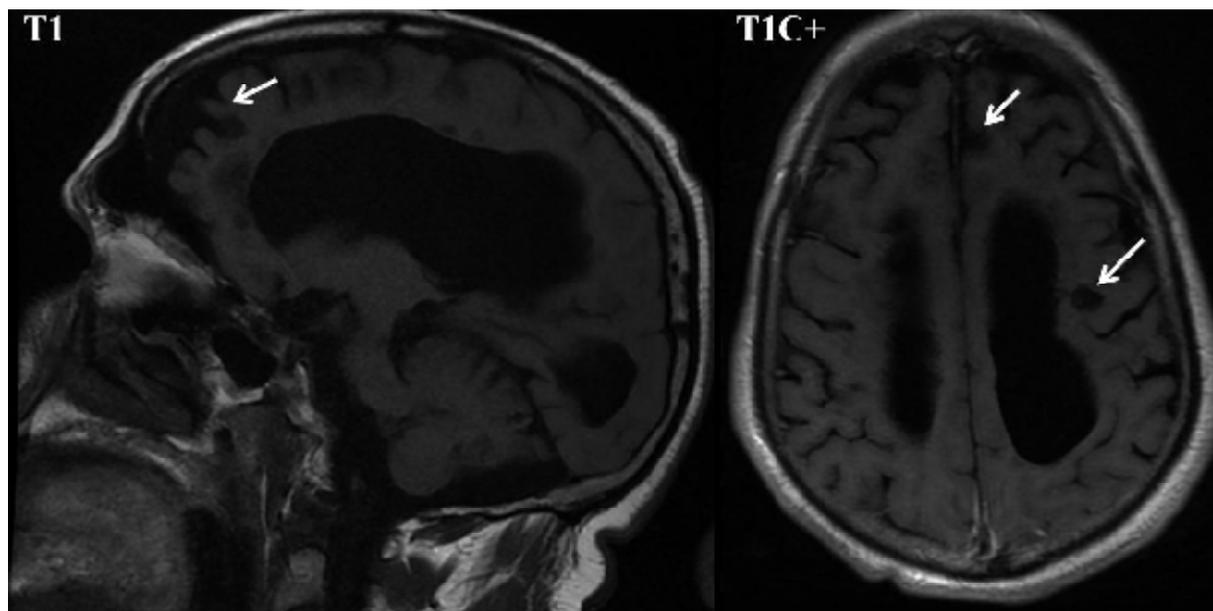


Fig 10 : Hyposignaux T1 de la SB sous corticale et juxta ventriculaire, non rehaussés après contraste « Trous noirs ».

☐☐Rehaussement[29] :

Après injection de chélates de Gadolinium, le rehaussement des lésions détectées en T2 et FLAIR est inconstant et dépend de l'activité des plaques.

La prise de contraste après injection de gadolinium témoigne d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) attribuée à l'inflammation aiguë de l'endothélium d'une veinule.

Cette prise de contraste peut être nodulaire ou en anneau complet ou le plus souvent incomplet (anneau ouvert). Elle régresse généralement en moins de 4 semaines, mais peut persister jusqu'à 3mois.

Le nombre de lésions prenant le contraste est un indicateur de l'activité inflammatoire de la maladie et est corrélé à la poussée clinique.

☐☐Evaluation de l'activité des lésions [30,31] :

L'activité IRM de la SEP peut être définie de plusieurs façons : l'apparition de nouvelles lésions, la disparition de lésions préexistantes, l'apparition d'une prise de contraste au niveau d'une ou plusieurs lésions et l'augmentation ou la réduction de la taille d'une ou plusieurs lésions.

L'injection du PC permet souvent de détecter des lésions non visualisées sur les séquences avant contraste. L'augmentation de la dose injectée de gadolinium permet de détecter un nombre supérieur de lésions supplémentaires prenant le contraste. Elle montre des signes d'activité de la SEP. Le contraste entre la substance blanche et les lésions prenant le gadolinium peut être amélioré par l'utilisation du transfert de magnétisation.

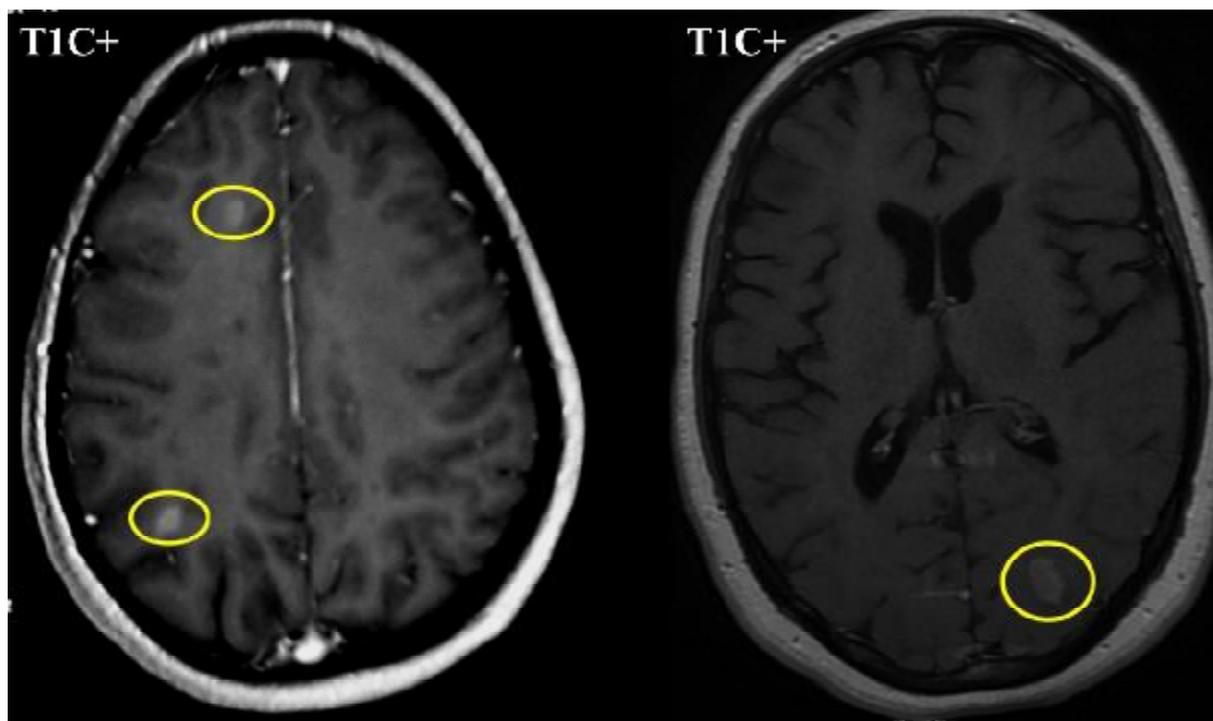


Fig 11 : Prise de contraste nodulaire des lésions de la SEP

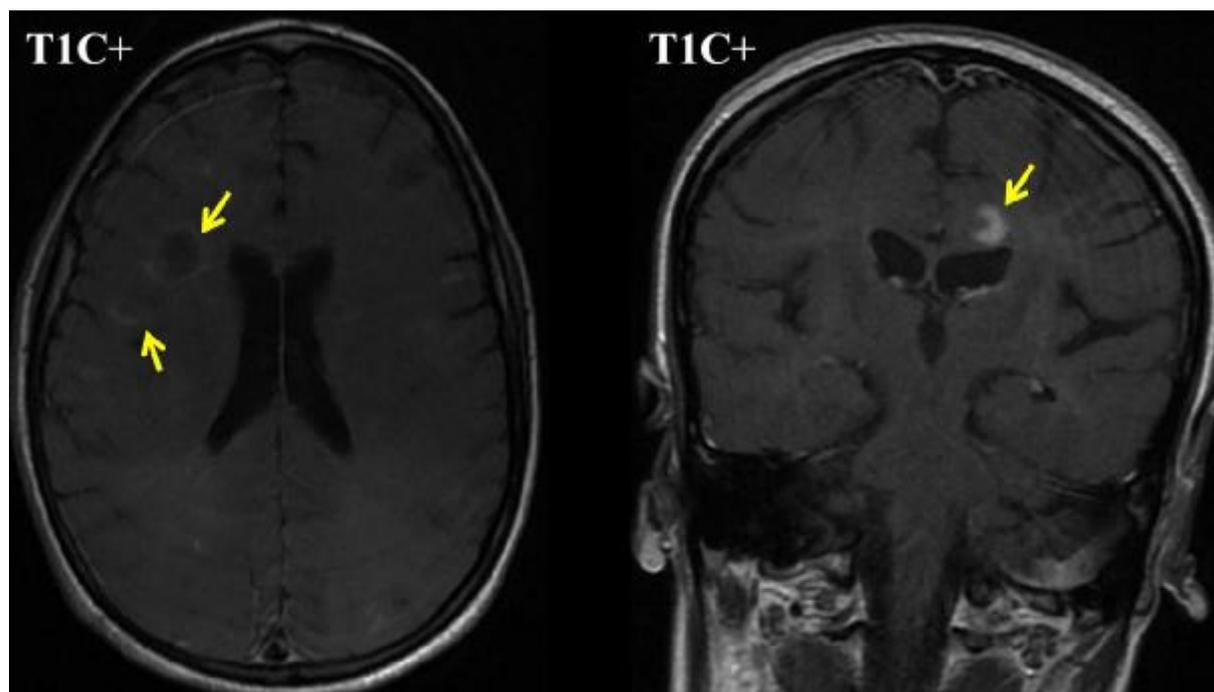


Fig 12 : Prise de contraste en anneau ouvert des lésions de la SEP.

Les lésions médullaires [24, 26, 28] :

Elles sont fréquemment associées aux lésions cérébrales, et peuvent conforter le diagnostic de SEP en augmentant la sensibilité des critères diagnostiques concernant la dissémination spatiale et temporelle.

Les séquences pondérées T2 et STIR sont les plus sensibles pour la détection des plaques. Elles se présentent habituellement en isosignal T1, hypersignal T2. Celles-ci apparaissent ovoïdes dans le grand axe de la moelle en raison de leur distribution périveineuse, bien limitées, s'étendant à moins de 2 segments vertébraux, mesurant en moyenne 10 mm Transversalement, elles présentent le plus souvent une disposition postéro-latérale, prédominant en périphérie au sein de la substance blanche mais pouvant déborder dans la substance grise. Leur taille sur une coupe axiale est habituellement inférieure à la moitié du diamètre de la moelle.

Les plaques sont uniques dans 60% des cas. Elles sont cervicales dans 66%, moins fréquentes au niveau de la moelle dorsale.

Un élargissement segmentaire peut être noté lors d'une poussée aiguë et l'injection de PC est utile pour exclure une autre myélopathie. La prise de contraste à la phase aiguë reflète les phénomènes inflammatoires et la perturbation de la barrière hémato-médullaire, elle disparaît après traitement corticoïde. Immunosuppresseur spontanément entre 2 et 4 semaines.

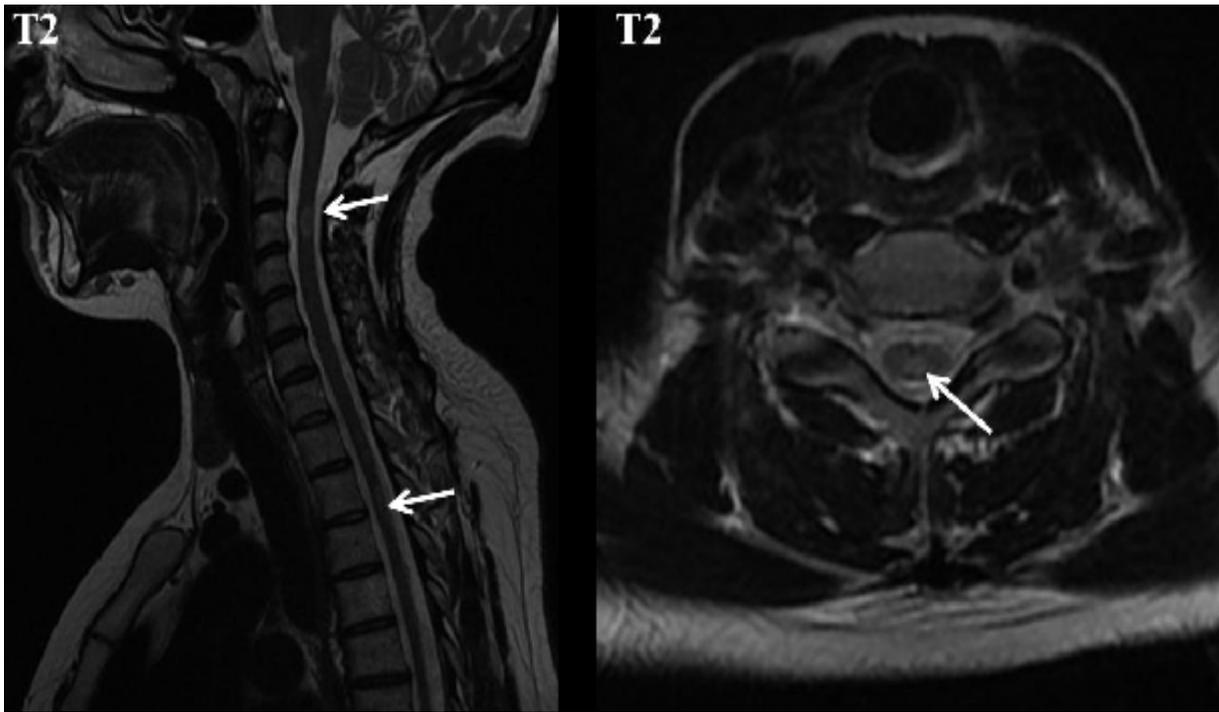


Fig 13 : Hypersignaux T2 nodulaires de la moelle cervico dorsale.

1-b-la substance blanche d'apparence normale [33, 34, 35] :

La SEP est une maladie qui touche le cerveau dans son ensemble. Au niveau de la microstructure, cette atteinte ne se produit pas seulement dans les plaques visibles sur les images pondérées en T1 et T2, mais aussi dans la SB adjacente qui apparait macroscopiquement normale (SBAN). Au cours de la dernière décennie, plusieurs techniques non-conventionnelles ont été développées pour quantifier les altérations architecturales microscopiques dans la SBAN.

L'IRM par tenseur de diffusion a amélioré la sensibilité pour la détection de ces lésions, en objectivant une diminution de la fraction d'anisotropie (FA), et une augmentation de la diffusion moyenne (MD)

La SBAN est donc le siège d'un processus microstructurale, invisible à l'IRM conventionnelle, qui peut être le plus souvent lié à une prolifération gliale secondaire à une perte de myéline et axonale.

## IV-2-Biologie

### 2-1-Ponction lombaire [36] :

Cet examen est pratiqué pour éliminer une autre affection, pour montrer la présence d'une inflammation locale lorsque les résultats de l'IRM sont insuffisants ou dans certaines formes cliniques de la SEP.

La ponction lombaire consiste à une analyse biochimique (protéines, glucose), cytologique (nombre et types cellulaires), immunologique (anticorps) et parfois infectieuse (sérologies diverses ou biologie moléculaire).

Elle peut mettre en évidence une augmentation locale du nombre de lymphocytes (<50 éléments) et de la quantité de protéines (<1g).

Dans la SEP, il existe dans le liquide céphalorachidien une inflammation locale comme en atteste la présence de bandes oligoclonales, d'immunoglobuline G détectées par isoélectrofocalisation ou par l'augmentation de l'index IgG (rapport des quotients IgG LCR/sérum sur albumine LCR/sérum > 0,7) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG.

### 2-2- Autres :

NFS, VS, anticorps anti-nucléaires, enzyme de conversion, anticorps anti-cardiolipides, sérologie de Lyme. Ils sont habituellement normaux, leur but est d'éliminer une maladie systémique pouvant mimer une SEP (lupus, syndrome de Gougerot-Sjôgren, neurosarcoïdose).

### IV-3-Potentiels évoqués

Les potentiels évoqués (PE) sont des potentiels électriques recueillis sur le scalp après une brève stimulation. Ils mettent en évidence un ralentissement de la conduction nerveuse en relation avec la démyélinisation.

Les voies nerveuses que l'on peut explorer sont visuelles (PEV), auditives (PEA), (Potentiels évoqués somesthésiques ou PES) et motrices (PEM).

Dans certains cas, ces examens permettent de mettre en évidence des lésions infra cliniques.

Ils sont demandés dans les cas où la symptomatologie est atypique, ou pour localiser anatomiquement un niveau lésionnel afin de mieux l'explorer en IRM.

Le PEV présente un intérêt principal en mettant en évidence une atteinte visuelle qui ne s'est pas exprimée cliniquement.

Le PEV est le seul potentiel évoqué qui puisse contribuer au diagnostic de SEP d'après les critères de McDonald et ce, dans le cas où l'IRM et l'analyse du liquide céphalorachidien n'apportent pas suffisamment d'arguments diagnostiques.

## V-Thérapeutiques :

Les différents traitements, médicamenteux et non médicamenteux, utilisés dans la sclérose en plaques ont pour objectif de limiter la fréquence et l'intensité des poussées pouvant laisser des séquelles neurologiques, ainsi que d'améliorer les symptômes invalidants, permettent à un patient atteint d'avoir sensiblement la même espérance de vie que la population générale. L'ensemble de ces traitements restent toutefois palliatifs et non curatifs au cours de cette maladie, qui demeure à l'heure actuelle chronique.

Les traitements diffèrent selon les stades et l'évolution de la maladie. Ils sont couramment séparés en 3 groupes :

### A-Traitement de la poussée :

La poussée est l'expression clinique d'une inflammation aiguë. Il s'agit de symptômes neurologiques persistants plus de 24 heures, en dehors de tout facteur susceptible d'entraîner des fluctuations de l'état neurologique séquellaire (infections, fatigue, chaleur...).

Le traitement repose sur l'injection par voie intraveineuse, de corticoïdes, pour leur pouvoir anti-inflammatoire, habituellement à la dose de 1g par jour pendant 3 à 5 jours (Méthylprédnisolone : Solumédrol®), selon un schéma thérapeutique dit en « bolus ». Les corticoïdes permettent d'accélérer la récupération neurologique post poussée (donc de réduire la durée de la poussée) mais n'ont aucun effet sur la prévention des récives de poussées ou sur le handicap à long terme.

## B-Traitement de fond :

Il vise à contrôler le processus pathologique, soit en agissant par des agents immunomodulateurs sur des étapes de la réponse immune, soit en diminuant la réponse immunitaire par des immunosuppresseurs, et, dès que ce sera possible, en protégeant l'axone et la myéline, voire en favorisant leur réparation.

Les immunomodulateurs :

- Interférons bêta 1-a (Avonex®, Rebif®) et beta 1-b (Betaferon®, Extavia®) [37]
- L'Acétate de glatiramère (Copaxone®)
- Les immunosuppresseurs :
  - L'Azathioprine (Imurel®), le cyclophosphamide (Endoxan®)
  - La Mitoxantrone
  - Le Natalizumab (Tysabri®) [38, 39] c'est un anticorps monoclonal recombinant humanisées, indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP rémittente-récurrente chez les patients adultes uniquement. Parmi ses effets indésirables : les infections y compris la leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) qui peut entraîner un handicap sévère voir le décès du patient.

### C-Rééducation et kinésithérapie :

L'objectif du traitement vise l'autonomie fonctionnelle du patient en restaurant sa motricité ou au moins en l'entretenant aussi longtemps que possible. La kinésithérapie est surtout utilisée lors des périodes de rémission et réduite lors des poussées. Les exercices sont adaptés en fonction des symptômes, de l'évolution et du type de SEP. Elle entretient les amplitudes articulaires, réduit la spasticité, améliore la coordination et l'équilibre.

### D-Traitements symptomatiques :

Ils ont pour but de traiter les complications de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des malades. La spasticité peut être combattue par des anti spastiques (Baclofène ou Dantrolène) et par les injections de toxine botulinique. Les troubles urinaires doivent être surveillés et traités pour éviter les atteintes du haut appareil urinaire. Elles sont traitées par des anticholinergiques et des alpha-bloquants. Les troubles sexuels, en particulier de l'érection peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (injection intra caverneuse de papavérine ou de prostaglandine) et par un suivi sexologique. Les douleurs sont soulagées par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques, et enfin une prise en charge psychologique à visée de soutien psychologique.

## VI-MONITORING IRM DE LA SEP

□ Une IRM de contrôle annuelle peut être proposée et sera comparée aux IRM antérieures, à la recherche de nouvelles lésions T2 et de lésions gadolinium+, et pour évaluer la charge lésionnelle T2 et T1 (trous noirs) et l'atrophie cérébrale qui sont corrélées au handicap [40, 41].

□ L'IRM de contrôle pourra être anticipée en cas d'aggravation clinique ou suspicion d'une pathologie secondaire ou intercurrente, et dans l'objectif d'initier un traitement.

□ En cas de syndrome clinique isolé « CIS » (Signe d'atteinte focale du SNC d'une durée d'au moins 24 heures, suggestif d'être une première poussée de SEP), l'IRM de contrôle est recommandée pour évaluer la dissémination dans le temps [42, 43] :

6-12 mois pour CIS à haut risque (par exemple  $\geq 2$  lésions ovoïdes sur la première IRM).

12-24 mois pour la CIS à faible risque (IRM cérébrale normale).

□ Chez les patients traités par le Natalizumab, avec suspicion de LEMP

IRM tous les 3-6 mois : si sérologie virus JC positive.

IRM tous les ans : si sérologie virus JC négative.

## VII-Facteurs pronostiques

### a) - Le ScoreEDSS : [44,45,46]

Les études de suivi ont établi que la moitié des patients atteignent le degré 3-4 de la DSS (handicap pour la marche) en 7,7 à 7,7 ans, le niveau 6 (aide pour la marche) en 15 ans et le niveau 8 (perte totale de l'autonomie à la marche) en 25 à 30 ans. Ces données générales ne sont cependant pas applicables à l'échelon individuel, étant donné la grande variabilité interindividuelle. Certains paramètres sont retrouvés comme liés au pronostic. L'âge de début et la forme début sont des paramètres interdépendants. En effet, les patients ayant un début progressif d'emblée, habituellement plus tardif, atteignent les stades 6 et 8 de la DSS après 8 et 18 ans de délai médian. Par ailleurs, si la maladie a débuté avant 25 ans, il faut respectivement 12,5 et 35 ans (en médiane c'est-à-dire pour la moitié des cas) pour atteindre respectivement des stades de DSS 3 et 7 alors que 1 et 21 ans seulement sont nécessaires si la maladie a débuté après 39 ans. Certaines caractéristiques du début de la maladie semblent conditionner dans une certaine mesure, l'évolution initiale (un DSS de 4). Un délai plus long séparant les deux premières poussées et une symptomatologie initiale à type de névrite optique ou de trouble sensitifs sont associés à une évolution plus lente au début. Le sexe, les vaccinations et les infections ne semblent pas influencer le pronostic. L'apport de l'IRM dans l'établissement du pronostic est probablement déterminant. Il a été clairement établi une valeur pronostique initiale au nombre de lésions cérébrales : le score EDSS après 14 ans d'évolution est corrélé ( $\mu=0.6$ ) au volume lésionnel à 5 ans et à l'accroissement de ce volume dans les 5 premières années (Brex et al., New English J Med, 2002). L'estimation de la perte axonale, de son évolution par les nouvelles techniques permet probablement d'affiner le pronostic (Filippi Brain, 2003).

La durée de survie médiane a été estimée dans le registre Danois à 22 ans après le diagnostic pour les hommes et à 28 ans pour les femmes versus 37 et 42 chez les sujets normaux. [47] Plus de la moitié des patients décèdent de leur maladie ou de l'une de ses complications. Globalement, la SEP reste cependant plus sévère par le handicap qu'elle entraîne que par la diminution de la longévité.

#### b) -SEP et grossesse :

La fréquence de poussée diminue pendant la grossesse, surtout au troisième, trimestre mais réaugmente dans les 3 mois du post-partum pour rejoindre ensuite le taux qui existait avant la grossesse. [48] Les anesthésies péridurales ne sont pas contre-indiquées. Elles sont au contraire un facteur qui diminue la fatigue liée à l'accouchement. L'allaitement n'est pas contre-indiqué ni l'anesthésie générale en cas d'intervention chirurgicale nécessaire.

#### c)-SEP bénignes : [49,50]

La fréquence des formes bénignes est estimée de 5 à 40% selon la définition qui en est donnée et la durée des études longitudinales. Les résultats de différentes études récentes montrent qu'environ la moitié des formes bénignes ne le sont plus après dix ans supplémentaire d'évolution. Ce qui tend à faire penser que ces formes à terme sont presque rares. L'évolution bénigne est corrélée à une faible activité initiale de la maladie en IRM (un nombre faible de lésions nouvelles). [49]

#### d)- SEP de l'enfant : [51]

L'incidence des SEP avant 16 ans a été estimée entre 1,2 et 6% des cas. L'âge de début d'un cas prouvé à l'autopsie a été de 10 mois. Les formes de l'adolescent ne sont pas rares. Les formes de début avant 10 ans sont en revanche exceptionnelles. Le début est souvent comparable à celui de l'adulte mais dans certains cas, il prend la forme d'un tableau évocateur de l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EAD) ou de la maladie de Schilder avec des lésions extensives ou pseudo tumorales, très inflammatoires. Il semble en revanche que l'évolution de ces formes précoces soit moins rapide que celle des formes de l'adulte. Le ratio avant la puberté serait de 1/1.

#### e) - Vaccinations :

Aucune vaccination n'est contre-indiquée. [17] Les vaccinations contre la grippe et le tétanos-polio ont été étudiées. Les grandes études récentes sont également rassurantes en ce qui concerne l'hépatite B, vaccination pour laquelle une polémique avait été déclenchée il y a quelques années suite à des cas qui avaient été rapportés au décours d'une campagne de vaccination en France.

## V- Diagnostic différentiel de la SEP

Plusieurs pathologies inflammatoires de la substance blanche peuvent poser le diagnostic différentiel avec la SEP. C'est le contexte clinique, les données biologiques et parfois certaines particularités séméiologiques des lésions IRM qui permettront de réorienter le diagnostic (atteinte des noyaux gris centraux, absence d'atteinte du corps calleux, prise de contraste de l'ensemble des lésions, myélite extensive).

### 1-Neuromyéélite optique de Devic [52, 53, 54] :

Elle se manifeste par une atteinte simultanée ou successive de la moelle et des nerfs optiques.

- Au niveau médullaire :

L'IRM retrouve une lésion intra médullaire étendue, en hypersignal T2 et en hyposignal T1, touchant plus de trois segments vertébraux en hauteur et plus de la moitié de la moelle transversalement. Elle atteint préférentiellement la partie centrale du cordon médullaire, qu'elle peut déformer. Elle prend le contraste après injection de gadolinium. L'atteinte est plus fréquente en région cervicale. L'évolution se fait vers l'atrophie avec dilatation du canal de l'épendyme.

□□□□ Au niveau des nerfs optiques :

En phase aiguë, on note un élargissement et un hypersignal T2 du nerf atteint, associés à un rehaussement après injection de gadolinium. À distance une atrophie est fréquente.

- Au niveau cérébral :

Hypersignaux T2 intra cérébraux correspondant à des lésions démyélinisantes inflammatoires proches de la SEP, mais qui ne répondent habituellement pas aux critères de dissémination temporelle et spatiale.

Certaines localisations sont spécifiques de la maladie : régions péri-ventriculaires, péri-épendymaires et hypothalamiques.

Sérologie IgG-NMO (AC anti Aquaporine 4) positive.

## 2-ADEM [59, 60] :

□□□ L'encéphalomyélite aiguë disséminée est une pathologie démyélinisante monophasique. Elle survient dans les suites (7-15 jours) d'une infection ou d'une vaccination et est plus fréquemment rencontrée chez l'enfant.

□□□ La symptomatologie clinique est souvent plus sévère avec des signes neurologiques pluri focaux pouvant aller jusqu'au coma.

□□□ Une méningite lymphocytaire avec une discrète hyperprotéinorachie est habituellement associée au tableau clinique, le plus souvent sans profil oligoclonal à l'électrophorèse des protéines.

□□□ L'IRM cérébrale montre des lésions en hypersignal en pondération T2, parfois en hyposignal en pondération T1, de même âge, souvent rehaussées par le produit de contraste.

Les lésions sont généralement plus volumineuses pouvant prendre un aspect pseudo tumoral ; elles atteignent des noyaux gris centraux, en particulier le thalamus avec absence d'atteinte du corps calleux. L'évolution permettra de confirmer le diagnostic avec absence de nouvelle poussée clinique et absence de nouvelle lésion ou de trous noirs sur les IRM de contrôle.

### 3-Infections du SNC :

a-Maladie de Lyme : Neuro Borréliose [61]

☐☐☐ C'est une infection bactérienne à *Borrelia Burgdorferi* inoculée par morsure de tiques.

☐☐☐ formes cliniques :

Aigue : méningoradiculite douloureuse, rarement  
encéphalomyéloradiculopathie

Chronique : encéphalomyéloradiculite progressive

☐☐☐ Biologie : synthèse intrathécale d'anticorps permettant d'affirmer le diagnostic.

☐☐☐ Radiologie :

La méningoradiculopathie se traduit par une prise de contraste des espaces sous arachnoïdiens, centrée sur un nerf crânien ou un nerf périphérique.

L'encéphalomyéloradiculopathie aiguë ou progressive se traduit par des prises de contraste sous arachnoïdiennes s'associant à des lésions disséminées au sein de la substance blanche dont certaines peuvent mimer des lésions de SEP.

☐☐☐ Evolution : Régression totale ou partielle sous ATB

b-Leuco encéphalomyélite multifocale progressive : LEMP [56, 57, 58]

☐☐☐ Infection des oligodendrocytes par une réactivation d'une infection latente par le Papova virus JC.

☐☐☐ Contexte : immunodépression profonde (Leucémies aiguës, SIDA, Immunosuppresseurs : Natalizumab).

☐☐☐ Décès dans 90% des cas entre 4 et 6 mois

☐☐☐Clinique : dépend du siège et de l'étendue des lésions de la SB : troubles visuels révélateurs, troubles moteurs, troubles neuropsychologiques, épilepsie ; Pas de fièvre ni d'HTIC + + + +

☐☐☐RM : Lésions en hypersignal T2 et hyposignal T1 intenses (LCR), atteignant la SB sous corticale et péri ventriculaire, uni ou bilatéral, asymétrique, sans effet de masse, ni de prise de contraste. Elles siègent préférentiellement dans les régions supra tentorielles notamment pariéto- occipitales, mais peuvent toucher aussi les régions infra-tentorielles, les NG ou le cortex.

☐☐☐Diffusion : Zone centrale : ADC augmenté + + + (nécrose), anneau périphérique : ADC diminué (œdème cytotoxique).

☐☐☐Spectroscopie : non spécifiques : réduction du pic de NAA, élévation de choline, pic de lipides ou de lactates.

☐☐☐Evolution : Progression des lésions ou évolution vers l'atrophie, hypersignaux T2 homogènes.

#### 4-Maladies de système avec atteinte duSNC

a- Neuro Behcet [62, 63]:

☐☐☐Les lésions correspondent à une atteinte inflammatoire péri vasculaire avec perte neuronale et myélinique au contact.

☐☐☐Clinique : aphtose buccale voire bipolaire (buccale et génitale). Il peut s'y associer des arthralgies, des uvéites et une pseudo-folliculite.

☐☐☐RM :

Au niveau cérébral : hypersignaux T2 de la substance blanche supra-tentorielle, pouvant prendre le contraste, de type SEP- Like. Mais, ils sont souvent

associés à des hypersignaux T2 au niveau du tronc cérébral, des capsules internes, et des noyaux gris centraux, en particulier du thalamus.

Evolution : Atrophie prédominante au niveau du tronc cérébral

Au niveau médullaire : les lésions sont rares, souvent difficile de les différencier de celles de la SEP.

b-Neuro Lupus [64, 65]:

☐☐☐ C'est une vascularite responsable d'une démyélinisation d'origine ischémique

☐☐☐ Clinique : crises convulsives, mouvements anormaux, hémiplégie ou hémiparésie, manifestations psychiatriques. Il peut s'y associe photosensibilité, arthralgies.

☐☐☐ Biologie : AAN positifs ; PL : pléiocytose, pas de synthèse intrathécale d'IgG.

☐☐☐ IRM :

Au niveau cérébral :Hypersignaux T2 d'aspect SEP- Like, avec atteinte possible des noyaux gris, rarement atteinte juxta ventriculaire ou du corps calleux.

Au niveau médullaire : Myélite extensive, hypersignaux T2 plus étendus en hauteur et en surface.

c-Neuro Sarcoidose [66, 67]:

C'est une granulomatose atteignant les leptoméniges, les pachyméniges, la région hypothalamo pituitaire et le parenchyme cérébral (Atteinte directe ou indirecte EVR)

Clinique : polymorphe, céphalées, névrite optique, crises d'épilepsie, signes déficitaires focaux, atteinte de nerfs crâniens, atteinte pulmonaire associée est quasi constante

Biologie : (non spécifique) ; Enzyme de conversion sanguine, syndrome inflammatoire,

PL : méningite lymphocytaire

IRM :

Au niveau cérébral : Leptoméningite de la base ou diffuse avec atteinte secondaire des nerfs crâniens, du chiasma optique et de la région hypothalamo-hypophysaire. Il peut exister une extension des prises de contraste le long des espaces péri vasculaires vers le parenchyme cérébral, se traduisant par des lésions nodulaires rehaussées entourées d'œdème. Il peut s'associer à ces lésions des hypersignaux T2 au sein de la substance blanche juxta ventriculaire dont l'aspect est proche des lésions de SEP.

Au niveau médullaire : Atteinte des espaces leptoméninges, auxquels peut s'associer une lésion expansive prenant le contraste, pouvant mimer une tumeur ou une SEP.

d-Syndrome de Gougerot-Sjögren [68, 69] :

☐☐☐C'est une exocrinopathie auto-immune

Clinique : Syndrome Sec, neuropathie périphérique, syndrome démentiel, AVC, atteinte des nerfs crâniens notamment oculomotrice, myélopathie aigue ou chronique

Biologie : AC Anti SSa et SSb positifs

☐☐☐IRM :

Au niveau cérébral : Hypersignaux T2 et FLAIR d'allure aspécifique touchant la substance blanche sous-corticale et la substance blanche profonde, cortex et noyaux gris.

Au niveau médullaire : Myélite transverse : Hypersignal T2 étendu, centromédullaire prenant le contraste.

e- Autres [70, 71]

La maladie de Wegener, Churg et Strauss : des lésions en hypersignal T2 et FLAIR de la substance blanche correspondant à des lésions ischémiques secondaires à une vascularite granulomateuse, des lésions en hypersignal T2 et FLAIR de la substance blanche prenant le contraste, secondaires à une atteinte granulomateuse, un épaissement de la tige pituitaire, ou un épaissement et une prise de contraste de la dure-mère.

### 5-Leuco encéphalopathies vasculaires :

a- Dégénératives : Leucoariose

Elles sont dues à l'atteinte de la microcirculation, souvent, dans un contexte de facteurs de risque cardio-vasculaires, notamment l'hypertension artérielle.

IRM : infarctus de petite taille en hypersignal T2 et FLAIR, ces lésions sont homogènes, régulières intéressent particulièrement les ganglions de base, la capsule interne et le tronc cérébral, épargnent fréquemment le corps calleux, la jonction cortico-sous-corticale et les fibres en U. ces lésions ont tendance à confluer. Dans les formes évoluées, on reconnaît l'aspect typique en « parenthèses » des capsules externes. A l'étage sous tentoriel, peuvent être rencontrés des hypersignaux non confluent centro pontiques. À ces anomalies visibles sur les images pondérées T2, s'associent fréquemment des hyposignaux d'allure cavitaire en T1 évoquant une lacune ou la présence de micro saignements sur les séquences T2\*. Elles ne sont pas observées au niveau médullaire.

b-CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leuco-encephalopathy[72]

☐ Affection héréditaire autosomique dominante liée à une mutation de la gène Notch 3 sur le chromosome 19. Artériopathie cérébrale non amyloïde, non liée à l'athérosclérose, altérant les artères cérébrales de petit calibre.

☐ Clinique : forme familiale, Femme jeune, crises de migraine avec aura, AVCI, épilepsie, démence sous-corticale

☐ IRM :

Infarctus sous-corticaux et lacunaires récidivants, leuco encéphalopathie sévère avec lésions confluentes et symétriques de la substance blanche, dilatation des espaces péri-vasculaires : EVR, micro-saignements

Siège : Atteinte des pôles antérieurs des lobes temporaux, atteinte des capsules externes, atteinte des fibres en U, atteinte du corps calleux.

# MATERIELS

# ET METHODES

## I. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur 121 dossiers de patients suivis pour SEP et sous traitement de fond, à l'hôpital de jour (HDJ) du service de neurologie du CHU HASSAN II de Fès, entre janvier 2004 et Mars 2013.

L'étude a porté sur les profils clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'ensemble des cas de SEP. Les données des patients ont été recueillies à l'aide du logiciel iMed et analysées avec les logiciels : Excel et SPSS.

### Critères d'inclusion

Après l'analyse des dossiers, nous avons retenu les patients qui présentent une SEP confirmée par la description clinique, l'étude biochimique du liquide céphalorachidien (LCR) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La SEP a été retenue sur l'aspect clinico-radiologique, la synthèse intrathécale du LCR et la notion de poussée.

### Critères d'exclusion

Nous avons exclu les dossiers inexploitable dont les patients étaient perdus de vue ou chez qui un autre diagnostic a été retenu.

### Données recueillies

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

- Age et sexe du patient.
- Age d'apparition de la maladie.
- Signes cliniques.
- Résultats des examens complémentaires : étude biochimique du LCR et imageries cérébro-médullaire.
- Durée de la SEP.
- Prise en charge thérapeutique.
- Evolution de la SEP.
- Score EDSS lors de la dernière visite.

# RESULTATS

## I. Résultats

### 1. Sexe

Sur les 121 patients inclus dans notre étude, 80 étaient de sexe féminin soit 66,1%.

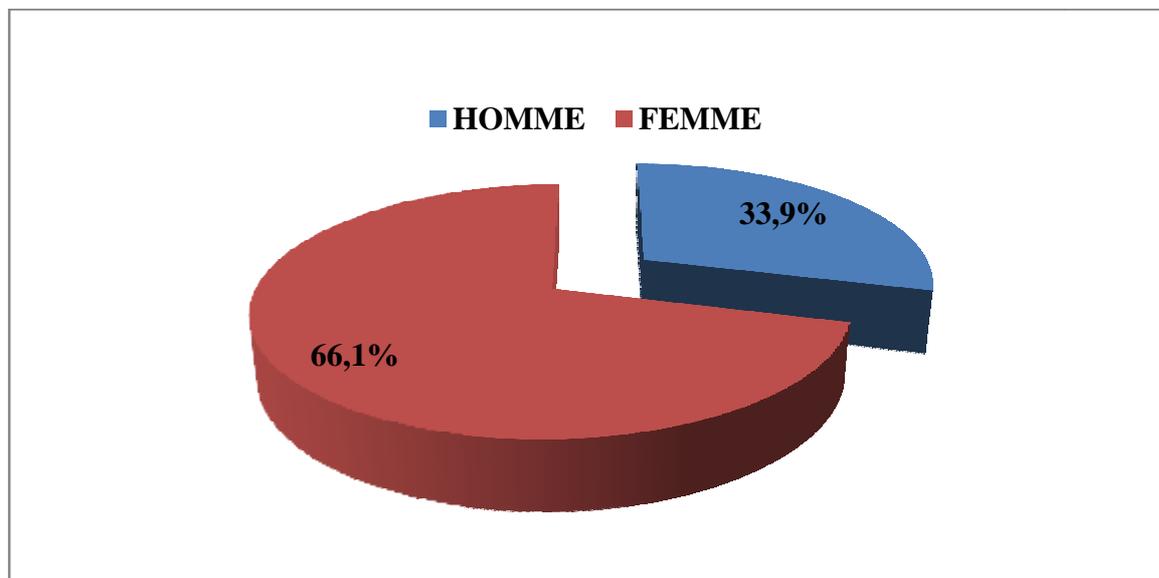


Figure 1 : Répartition des cas selon le sexe.

### 2. Age du début de la maladie

Tableau I : Répartition des cas selon l'âge du début de la maladie.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
08 – 18	24	19,83
19–29	31	25,62
30 – 39	39	32,23
40 – 49	18	14,88
50 – 55	09	7,44
Total	121	100

L'âge moyen de nos patients était de 30,31 ans ( $\pm 11,72$ ) avec des extrêmes variant de 8 à 55 ans.

### 3. Antécédents médicochirurgicaux

Tableau II : Répartition des cas selon les antécédents médicochirurgicaux.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Syphilis	2	1,65
Ostéite	1	0,83
Tuberculose pulmonaire	3	2,45
Séquelle de poliomyélite	1	0,83
Condylome génitale	1	0,83
Aphthose buccale à répétition	4	3,30
Goitre	3	2,45
Hypertension	2	1,65
Diabète	2	1,65
Migraine	2	1,65
Syndrome myasthénique	1	0,83
Sans ATCD particuliers	110	90,90

La majorité de nos patients n'avaient aucuns antécédents particuliers soient 90,90%.

### 4. Symptômes et signes

Tableau III : Répartition des cas selon les signes neurologiques.

Symptômes et signes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Syndrome pyramidal	113	93,4
Syndrome cérébelleux	85	70,3
Troubles sensitives	91	75,2
Névrite optique	98	81
Troubles vésico-sphinctériens	78	64,5
BAV	27	22
Diplopie	10	8

Le syndrome pyramidal était présent chez la plupart de nos patients (93,4%).

## 5. Autres signes cliniques

Tableau IV : Répartition des cas selon les autres signes cliniques.

Signes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Syndrome dépressif	20	16,52
Troubles cognitifs	1	0,83
Troubles sexuels	8	6,6
Crises comitiales	2	2,48

Les troubles cognitifs ont été observés que chez un seul de nos patients (0,83%)

### 3.6. Nombre de poussées annuel

Tableau IV : Répartition des cas selon le nombre de poussées annuelles

Nombre de poussées	Nombre de cas	Pourcentages (%)
1	14	11,6
2	33	27,3
3	17	14
4	22	18,2
5	21	17,4
6	7	5,8
7	4	3,3
≥ 8	3	2,5

Les 27,3%des patients avaient au moins présenté 2 poussées par année.

## 7. Examens paracliniques

### 7. 1. Imagerie par résonance magnétique nucléaire(IRM)

Dans 47,93% des cas, l'IRM cérébrospinale répondait aux critères de McDonald 2010 à la première consultation. La prise de gadolinium était observée dans 28 cas (23,14%). Soixante-trois (63)patients avaient bénéficié au moins d'une IRM cérébrale de contrôle au cours de leur suivi soit 52,1%.

# ICONOGRAPHIE

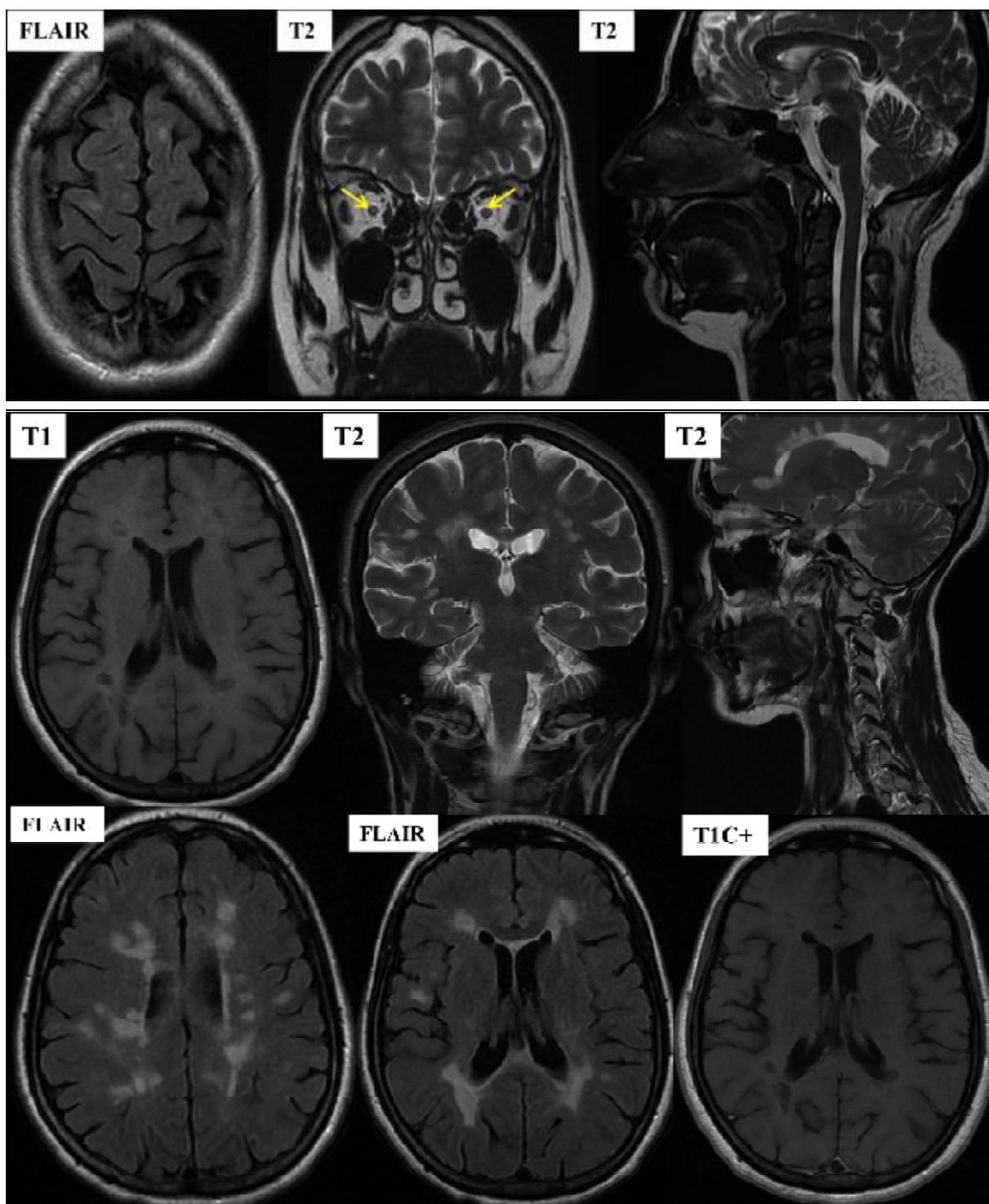


Fig 1 : Coupes axiales (T1, T1 avec injection de produit de contraste et FLAIR) et coupes coronale et sagittale cervicale T2 montrant la présence de multiples lésions de la SB sous corticale sus et sous tentorielle, et péri ventriculaire, de forme arrondie et ovoïde, confluentes par endroit et perpendiculaires à l'axe des ventricules, décrites en hyposignal T1, hypersignal T2 et FLAIR, dont certaines sont finement rehaussées après injection de PC.

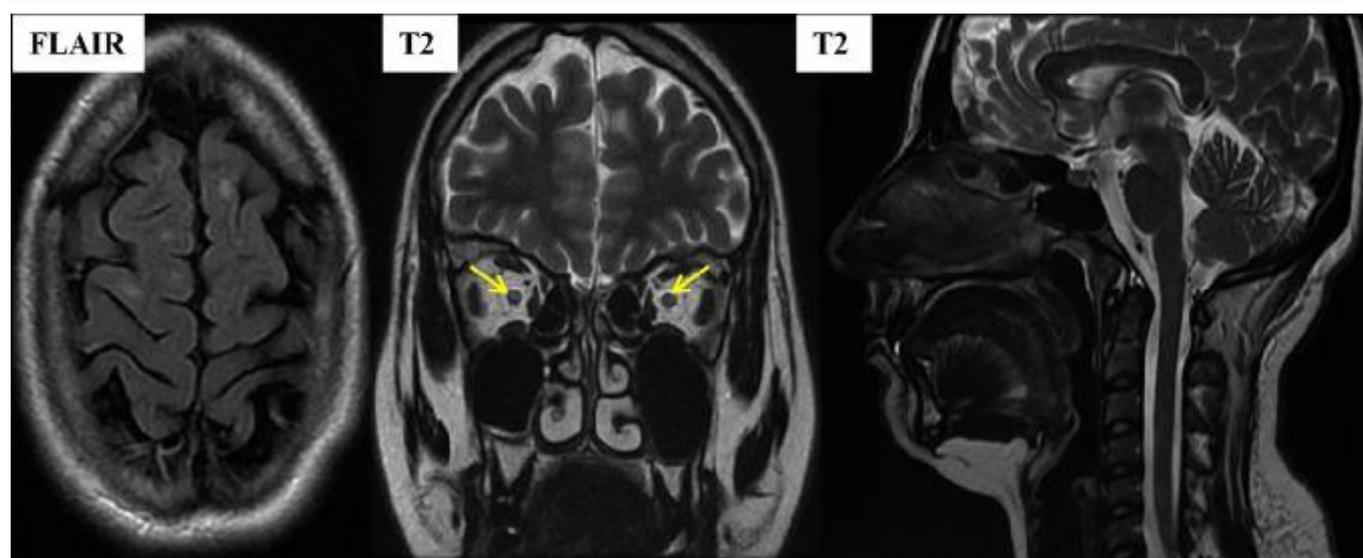


Fig2 : Coupes axiale FLAIR, coronale T2 et cervicale T2 montrant la présence de multiples lésions nodulaires en hypersignal T2 et FLAIR de la SB juxta corticale et péri ventriculaire, le corps calleux, le bulbe rachidien et la moelle cervicale, dont un est restrictif en diffusion et rehaussée après injection de PC, au niveau paraventriculaire droite.

### 7.2. Etude du liquide céphalorachidien

Trente-huit (38) patients soit 31,4% avaient une synthèse intrathécale des IgG. La protéinorachie était élevée chez 23 patients (19,3%) variant de 0,51 à 0,95g/L. Une hypercellularité était observée chez 31 patients (25,8%) variant de 13 à 50 éléments/mm<sup>3</sup>.

### 7.3. Potentiels évoqués visuels (PEV)

Les PEV étaient réalisés chez 54 patients (44,43%). Ils étaient altérés chez 50 patients. Les anomalies étaient l'augmentation de latence P100 chez 45 patients, diminution de l'amplitude de la P100 chez 5 patients. Parmi les patients avec PEV altérés, seuls 22 avaient des signes visuels cliniques.

## 8. Formes cliniques

La moitié de nos patients avaient une forme rémittente-récurrente (RR) soient 50%.

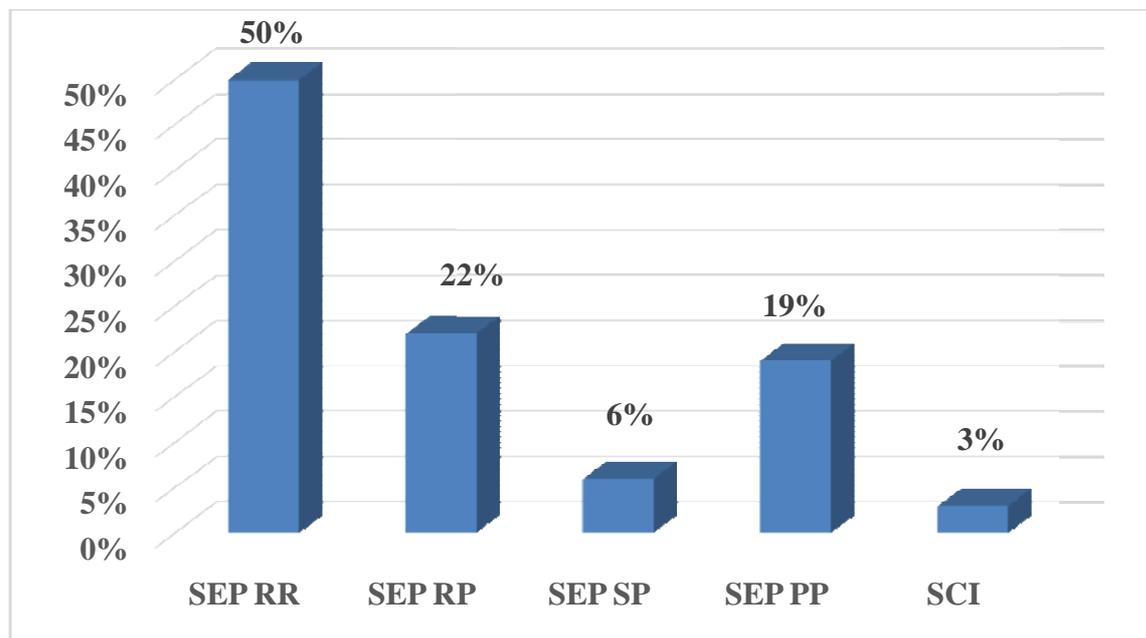


Figure 1 : Répartition des cas selon les formes cliniques.

## 9. Traitement

### 9.1. Traitement des poussées

Tous les patients recevaient des perfusions de méthylprednisolone à des doses variant de 500 mg à 1 g/jour pendant 3 à 5 jours lors des poussées, selon la sévérité de la poussée.

### 9.2. Traitement de fond

Tableau VI : Répartition des cas selon le traitement de fond.

Traitement de fond	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Interféron	21	17,35
Cyclophosphamide	24	19,82
Azathioprine	19	15,70
Natalizumab	3	2,48
Méthylprednisolone	54	44,62

Les 44,62% des patients avaient reçu Méthylprédnisolone comme traitement de fond.

## 10. Evolution clinique

### 10.1. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

L'EDSS moyen des patients était de 3.5.

Les 57,02% des patients avaient un EDSS compris entre 1 et 3

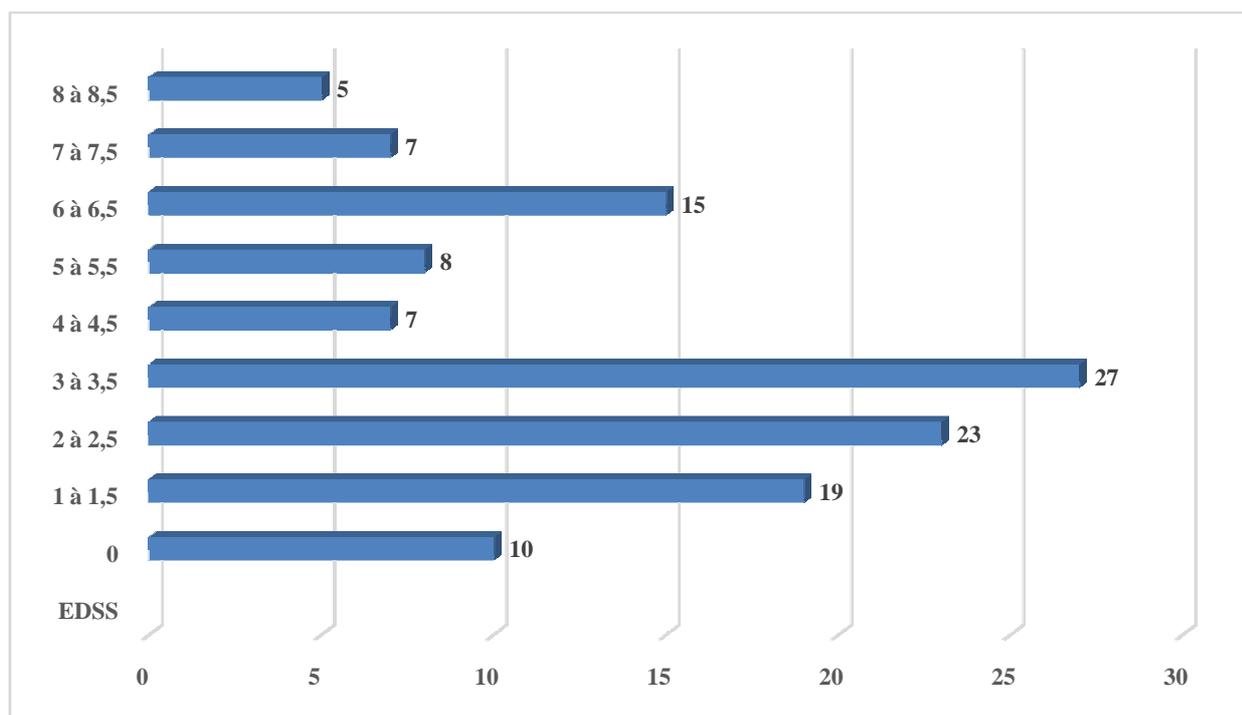


Figure 2 : Evolution selon le score EDSS.

### 10.2. Durée d'évolution de la maladie

Tableau VII : Répartition selon la durée d'évolution de la maladie.

Durée de maladie (année)	Effectifs	Pourcentage (%)
2-5	20	16,6
5-10	70	57,8
10-20	30	24,8
20-30	01	0,8
Total	121	100

Il y avait 57,8% des patients avaient une durée d'évolution de la maladie comprise entre 5 et 10 ans.

# DISCUSSION

## I. Discussion

### 1. Épidémiologie

#### 1.1 Prévalence

La SEP affecte 2 millions de personnes à travers le monde. L'étude épidémiologique de la SEP a commencé en 1929 avec Sydney Allison qui a évalué la prévalence de la SEP dans le nord du pays de Galles à 13 pour 100 000 (Allison, 1931). Depuis, plus de 400 publications en relation avec l'épidémiologie de la SEP à travers le monde ont été réalisées. [17]

En Afrique du nord, la prévalence est estimée à 5,9 pour 100 000 à Benghazi en Lybie sur la côte méditerranéenne en 1982-1984 (Radhakrishnan et al., 1985). En Tunisie, la prévalence était évaluée à 3,34 à Tunis en 1974-1978 à partir des données du centre de Neurologie de Tunis (Ben Hamida, 1982) et à 12 en 1985 à Kelibia, ville côtière du Nord de la Tunisie, à partir des données des neurologues (Attia Romdhane et al., 1993).

En dépit d'une abondance de données, en raison des limites méthodologiques des études épidémiologiques actuelles, l'incidence et la prévalence de la SEP dans le monde et particulièrement au Maroc demeurent imparfaitement connues. Or l'épidémiologie de la SEP au Maroc est intéressante car il s'agit d'un pays dont la position géographique est située dans le sud du bassin méditerranéen, zones de moyenne prévalence avec 17 pour 100 000 habitants décrites par Ron Milo et Esther Kahana (Ron Milo et Esther Kahana, 2010).

Notre étude n'a pas pu démontrer cette incidence malgré le plus grand nombre d'échantillon que nous avons pu recenser par rapport aux précédente études similaires (M. Kamli Abderrahim, Thèse N°068/09) : 121 cas versus 72 cas. Nous confirmons l'hypothèse de M. Kamli A., qui dit « Le nombre de SEP dans la

population est sous-estimé car de nombreux patients sont suivi dans le secteur privé, et d'autres aux différents services de Neurologie du pays ».

Des enquêtes menées par Multiple Sclerosis International Fédération en collaboration avec les pays Maghrébins « Patients maghrébins atteints de la SEP » compare le Maroc à la France. (N°131 - AVRIL 2012 | LE COURRIER DE LA SEP).

## 1.2. Répartition selon le sexe

La répartition de nos patients selon le sexe met en évidence une nette prédominance féminine avec 66,1% de femmes contre 33,9% d'hommes, ce qui correspond à un sexe-ratio de 2,4. Cette prédominance du sexe féminin est retrouvée dans la littérature : en France, la sex-ratio est de 2,3 selon Bernet-Bernady [73] ; Dans les populations arabes du moyen orient, elle est comprise entre 1 et 3 [74] ; Au Maroc en 2004, on trouve un rapport égal à 2 (S. Laajouri et al., 2004). Cette valeur est identiquement remarquée dans les études faites sur la population maghrébine vivant en France.

L'atteinte fréquente du sexe féminin, confirme l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la SEP. Les hormones sexuelles semblent jouer au sein du SNC un rôle trophique, immuno modulateur, voire de neurotransmetteur (permettant la transmission des informations nerveuses). Ainsi, les interactions entre le système immunitaire, les hormones sexuelles et le système nerveux central semblent certaines. De plus, il semble que l'intensité de la réponse immunitaire soit plus marquée chez les femmes que chez les hommes, ce qui explique la plus grande fréquence des maladies auto immunes dans le sexe féminin [17].

Actuellement, il a été prouvé mondialement que la SEP est plus fréquente chez la femme que chez l'homme [17]. Cependant, au cours des 100 dernières années, le

sex-ratio femme/homme a nettement augmenté [74], suggérant ainsi une augmentation significative de la SEP chez la femme. Ainsi, les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer la maladie après un seul épisode de névrite optique.

### 1.3. Age du début de la maladie

Les 57,85% de nos patients avaient un âge de début de la maladie compris entre 20 et 40 ans. Nos résultats avoisinent ceux de M. KAMLI ABDERTAHIM qui avait trouvé les mêmes valeurs représentant 69,44% de sa série lors de son étude de thèse en 2009. Ces résultats sont superposables aux données de la littérature : entre 20 et 40 ans dans plus de 70% des cas selon Vermersch (2011) [24], vers 30 ans selon Confavreux []. Contrairement à certaines études menées au Maghreb et dans pays, les études rapportent des résultats très hétérogènes, difficilement comparables, avec un âge de début variant de 23 à 40 ans, 23 ans pour Al Zemmouri au Maroc, entre 36 et 40 ans pour Aniba au Maroc, 28 ans  $\pm$  8 pour Ait Benhaddou et al, 31,2 ans pour Ben Hamida en Tunisie, 24 ans pour Draï en Algérie, et 29,01 ans V 7,11 pour Bedrane aussi en Algérie[76, 77, 81, 82, 84 et 85]. Dans le reste du monde, les différentes séries trouvent un âge de début moyen compris entre 26,6 et 30 ans [32...34]Ce délai peut être expliqué par un niveau socio-économique bas et surtout un taux faible de couverture sociale.

Etude	Age moyen de début (années)
Maroc	
Al Zemmouri, et al (1980)	23
Aniba et al (2004)	36 - 40
Ait Benhaddou et al (2011)	28 ± 8
Belkheribchia et al (2011)	29,6
Abbad (2012)	32,1
Siham Laajouri (2014)	29,69 ± 9,24
<b>Notre série</b>	<b>30,31 ± 11,72</b>
Tunisie	
Ben Hamida (1977)	31,2
Ammar et coll (2006)	32,4 ± 10,1
Gouider et al(2011)	30,2 ± 9
Algerie	
Drai et al (2005)	28,5 ± 8,8
Bedrane -Barka Zahira (2013)	29,23 ± 7,55
Liban	
Yamout et al (2008)	30,2 ± 10,2
Jordanie	
Al Salem et al (2006)	29,3 ± 9,6
Sahraian et al (2010)	27,24 ± 8,32
Emirat arabes	
Inshasi et al (2011)	26,66 ± 6,6
Arabie saoudite	
Al Deeb	30
France	
Debouverie (2007)	29,9 ± 9,8
Jeanin et al (2007)	29,5
Angleterre	
Tremlett et al (2006)	30,6 ± 10,0

#### 1.4.Symptômes et signes

Nous avons rapproché nos résultats à ceux rapportés par Lubetzki d'après Matthews [86] au début de la maladie et après 5 ans d'évolution. L'atteinte pyramidale était la plus fréquente chez 113 patients (93,4%) suivie des signes optiques (81%).

Nous remarquons que les signes moteurs et sensitifs constituaient les principaux signes cliniques et que l'atteinte cérébelleuse était présente chez plus de la moitié de nos patients.

La manifestation clinique chez nos patients était dominée par les atteintes visuelles soit 40% des cas (BAV 22%, flou 8%, diplopie 10%), des troubles sensitifs 34%, des troubles de l'équilibre 24% (vertige 5%, instabilité à la marche 19%), des troubles sphinctériens 11%, et enfin des troubles paroxystiques 3% (céphalées, névralgie faciale, spasme facial, signe de Lhermitte, crises épileptiques).

D'autres auteurs de la même région, avaient trouvé une minorité de patients avec des atteintes visuelles. Cela démontre l'importance des activités de prise en neurologiques aux urgences que nous menons dans notre formation comparativement à la plupart des services de neurologies du pays qui ne verront ce genre de patient qu'après leur (patient) passage chez les ophtalmologues.

#### 1.5. Formes évolutives

La classification des formes évolutives de la SEP sur laquelle les indications de traitements de fond, a fait l'objet d'un consensus international. Les patients diagnostiqués de « SEP » sont répartis selon les formes évolutives définies par Lubin et Reingold [ ] hormis la forme progressive avec poussée qui est récemment prise en compte dans la classification des différentes formes de SEP.

Dans notre série, la forme clinique la plus fréquente était la forme rémittente-récurrente (RR), elle représentait 50% des cas, suivie de la forme progressive primaire (PP) qui représentait 22% des cas. Notre étude retrouve une proportion identique des formes RR par comparaisons aux résultats de Ben Hamida en Tunisie qui avait trouvé exactement 50% de formes RR. (Ben Hamida, 1977). Contrairement aux autres auteurs qui avaient mené la même étude et dans le même pays : 40% Al Zemmouri et al., 1980 et 43% Aniba et al., 1997.

Cette différence entre les proportions des formes RR pourrait être liée à une méthodologie différente selon les études et à une durée de suivi différente en fonction des études, car l'allongement de la durée de suivi augmenterait la proportion des formes SP, puisque certains auteurs considèrent que les formes secondairement progressives sont simplement des « formes rémittentes ayant eule temps de vieillir » et que « presque tous les malades sont destinés à connaître la progression un jour ». [68]

Environ 10 à 20% des patients débutent leur maladie par une évolution progressive d'emblée. Certains auteurs dénombrent 18,7% de formes purement progressives, mais également 14,8% de formes progressives avec des poussées sur ajoutées, ce qui porte le total de formes primitives progressives à 33,5% [69].

Ceci peut s'expliquer par un retard de consultation, de prise en charge par rapport aux formes évoluant par poussée ainsi que le délai évolutif nécessaire pour confirmer le diagnostic de SEP.

Cependant notre proportion des formes PP est inférieure à celle établie par ces différentes études, mais approximative à celle d'une étude lilloise à 15% et celle de Poser à 12,7% [86,87].

Au Maghreb, hormis l'étude de Draï menée en Algérie qui retrouve 50% de formes PP parallèlement à la proportion de Ben Hamida en Tunisie. Nos résultats étaient sous représentatifs comparativement aux autres études faites au Maroc malgré la taille de notre échantillon importante (22%/121 cas), alors que Al Zemmouri a rapporté 42,3% et Aniba 57% tous au Maroc. [77] Ces résultats montrent que la SEP maghrébine se caractérise par une forte proportion des formes PP. Mais dans d'autres cas, certains symptômes anciens spontanément résolutifs ne sont pas rapportés par nos patients. Ainsi, au lieu de retenir une forme SP, les patients sont classés PP.

## 2. Thérapeutiques

### 2.1. Traitement de Poussée

Ce traitement associe principalement repos et corticoïdes. Les cures de Méthylprédnisolone à forte dose en constituent le traitement de choix à la dose de 500mg à 1g, pendant 3 à 5 jours. Ce traitement est bien toléré et améliore rapidement les patients avec une réduction de la durée des poussées et des déficits .La corticothérapie per os n'est pas recommandée et le relai per os reste l'objet de discussion. Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressive peuvent ne pas être traitées [77].

Tous nos patients avaient bénéficié de bolus de méthylprédnisolone 500 mg à 1 g/jour pendant 3 à 5 jours lors des poussées, selon la sévérité de la poussée.

Cette thérapie reste un protocole systématique universelle dans la prise en charge des poussées.

### 2.2. Traitements de fond

Dans notre étude,

### 2.2.a) Le méthylprednisolone (Solumédrol)

Le méthylprednisolone a également servi de traitement de fond, administré par perfusion bimensuelle chez 54 de nos patients (44,62%). Et, ceci, chez une grande majorité de nos patients. Cette pratique est justifiée principalement par des arguments dérivés de l'étude ONTT, qui concernait les Neuropathies optiques, tendant à montrer que les fortes doses de méthylprednisolone par voie intraveineuse (IV) retarderaient les rechutes, et auraient un effet dose-dépendant sur la formation de nouvelles lésions. [81]

Une étude récente a comparé un traitement par de fortes doses de Solumédrol en IV tous les deux mois pendant 2 ans à de faibles doses chez 109 patients ayant une SEP SP. L'objectif mesuré était la proportion de sujets avec un échec thérapeutique (aggravation d'une des composantes du score composite de la SEP pendant au moins 5 mois ou 3 poussées en 12 mois). Parmi les patients traités à forte dos, 38,9% ont atteint cet objectif contre 53,7% dans le groupe contrôle. Ce résultat n'était pas significatif mais l'analyse par courbe de survie a montré un effet modeste mais significatif du traitement. [85]

Ce résultat est en faveur d'un effet partiel mais réel, de fortes doses de Solumédrol sur l'évolution de la SEP. En revache, aucune étude n'a montré une efficacité de cures répétées de Solumédrol dans les formes rémittentes sauf une qui a montré un effet bénéfique de ce traitement dans la diminution de l'activité inflammatoire à l'IRM sans effet clinique.

L'utilisation des cures mensuelles de Solumédrol dans les formes SP est conforme aux recommandations, par contre dans les autres formes, elle est due à un niveau socio-économique bas et le faible taux de couverture social de nos patients.

### 2.2.b) Interférons (1 $\alpha$ et $\beta$ )

L'interféron  $\beta$  était utilisé exclusivement dans les formes RR, dans notre série en permettant de réduire la progression du score EDSS (0,032 point par an).

Depuis le début des années 90, trois études de phases III, successivement avec chacun un Interféron  $\beta$ , ont mis en évidence une réduction de près de 30% de nombre de poussées dans les formes RR [71]. Cette indication a ensuite été étendue aux formes progressives encore actives, avec poussées, sur la base d'une seule étude avec l'IFN $\beta$ 1-b avec un effet significativement positif sur la progression du handicap [81]. Par contre l'indication des interférons dans les formes SP et PP sans poussées n'est pas retenue, même si elle fait l'objet de nombreux travaux récents, plus ou moins prometteurs.

Dans notre série, l'utilisation des interférons dans les formes RR était conforme aux recommandations de la conférence de consensus. [84]

### 2.2.c) Cyclophosphamide (Endoxan)

Nombreuses études se sont intéressées au cyclophosphamide (CYC) dans le traitement des 2 formes progressives (SP et PP) de la maladie. Fréquemment utilisé depuis de nombreuses années, surtout en France, son efficacité n'est cependant pas démontrée et ses indications restent imprécises. Cet immunosuppresseur est généralement prescrit en cure bimensuelle de façon prolongée pour la stabilisation clinique des patients malgré l'absence d'AMM dans l'indication SEP.

Dans notre série, le cyclophosphamide était introduit dans les formes PP et SP avec un taux de 19,82% et a permis de stabiliser le handicap chez nos patients. Le reste des patients avec porteurs de ces différentes formes n'ont pas pu s'en procurer par le manque de couverture sociale au moment de notre étude.

En revanche, nos résultats étaient supérieurs à ceux de A. Kamli (A. Kamli, Thèse N° 06/09).

#### 2.2.d) Azathioprine (Imurel)

L'Azathioprine était utilisé chez patients, son indication concernait les 4 formes évolutives de la maladie (RR, RP, PP et SP) par son efficacité à réduire la progression du EDSS (0,17 point par an). En effet une méta-analyse incluant 793 patients provenant de 7 études des patients porteurs de SEP rémittente et/ou progressive a suggéré une action bénéfique de cet immunosuppresseur dans la SEP, toutes formes confondues, sur la réduction de la fréquence des poussées, et un effet plus modeste sur la prévention du handicap, avec néanmoins des études très hétérogènes dans leurs méthodologies et leurs critères d'inclusion. [85]

#### 2.2.d) Natalizumab (TYSABRI)

Le Natalizumab constitue le premier médicament d'une nouvelle génération qui vient enrichir l'arsenal thérapeutique dont on dispose. C'est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (anti-4-intégrine Humanisé) des lymphocytes T. Cet immunosuppresseur est réservé exclusivement à usage hospitalier dans deux indications, chez les patients présentant une forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par l'Interféron  $\beta$ , et chez les patients présentant une SEP RR sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année. Cette molécule a prouvé son efficacité dans les formes rémittentes dans deux études phase III dont une monothérapie sur la réduction de 55 à 68% du taux annuel des poussées, sur la diminution de 24 à 42% du risque de progression du handicap (EDSS), sur la réduction de 89 à 83% du nombre de lésions T2 hyperintenses, nouvelles lésions ou en cours de réactivation, et sur la réduction de 89 à 92% du nombre moyen de

lésions rehaussées par le gadolinium. Pourtant des effets indésirables préoccupants ont été observés, notamment des cas d'infections opportunistes dont trois cas de leucoencéphalite multifocale progressive, des cas d'infections herpétiques sévères, ainsi que des réactions allergiques graves, ce qui impose un respect strict et rigoureux des recommandations proposant des critères de sélection et de surveillance des patients traité par ce produit [85].

#### 2.2.f) Thérapeutiques associées

Cet incidence n'a pas été prise en compte dans notre étude. En pratique quotidien de la prise en charge de nos patients, certains recevaient un traitement anticholinergique et/ou  $\alpha$  bloquant pour des troubles sphinctériens ; la rééducation physique fonctionnelle également était prescrite chez nos patients en fonction de leurs indications. L'efficacité de cette dernière a été prouvée dans de nombreuses études dans l'entretien de l'autonomie, et le contrôle des principales fonctions (motrice, posturale, sphinctérienne) en parallèle aux traitements médicamenteux.

### 3. Evolution clinique

#### 3.1. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

L'échelle EDSS, reste le principal outil de cotation clinique commun à tous les neurologues, permettant d'évaluer l'état d'un patient atteint de SEP ainsi que le degré de handicap qui en résulte. Elle est composée de sept à huit parties qui correspondent à autant de fonctions neurologiques à évaluer : la fonction pyramidale ou motrice (la capacité ou les difficulté de marcher avec ou sans aide) ; la fonction du tronc cérébral (qui touche à la déglutition, la parole...) ; la fonction cérébelleuse (coordination des mouvements, de l'équilibre...) ; la fonction sensitive (sensibilité au chaud et au froid) ; la fonction visuelle ; la fonction des sphincters (problèmes de continence urinaire et /ou intestinale) ; la fonction mentale (trouble de mémoire, de l'humeur...) et autres fonctions présentant une perturbation neurologique liée à la SEP.

Elle a été évaluée chez tous nos patients avec plus de la moitié de nos patients ayant un score compris entre 1 et 3 soient 57,02% des cas. Contrairement à une étude menée à Rabat où ce score n'a été évalué que chez 25/70 avec une valeur minimale à 1 et la maximale est de 6,5.(Siham Laajouri, 2014)

Cela s'explique par le suivi régulier de nos patients à l'hôpital de jour (HDJ) et aussi, par la relation médecin-patient très rapprochée via les activités sociales et relationnelles (Association pour sensibilisation et accompagnement des patients porteurs de SEP pour leur bien être socio-professionnel) initiées par notre chef de service en collaboration avec le reste du personnel. Des réunions et staffs mensuels ou annuels sont organisés à cet effet avec la participation de nos patients et leur famille.

### 3.2. Durée évolutive de la maladie

La plus grande majorité de nos patients avaient une durée de suivi évolutive de leur maladie compris entre 5 et 10 ans soient 57,8% de nos patients. Cette durée a été observée jusqu'à 10-20 ans (24,8%) ce certains de nos patients également.

# RESUME

## RESUME

### Introduction :

La Sclérose en Plaques (SEP) est caractérisée par la variété topographique des signes et symptômes rencontrés, liée à la dissémination des lésions dans l'espace et le profil évolutif récurrent. Ces caractéristiques correspondant à une atteinte du système nerveux central (SNC) disséminée dans l'espace et dans le temps sont à la base des critères diagnostiques de la maladie de même que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des cas de SEP suivis au CHU Hassan II de Fès (Service de Neurologie) ainsi que des cas de SEP diagnostiqués dans d'autres structures spécialisées afin d'améliorer la prise en charge qualitative de nos patients.

### Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, de type descriptif portant sur 121 dossiers de patients atteints de SEP entre janvier 2004 et mars 2012. Le service de Neurologie du CHU Hassan II des Fès a servi de cadre à cette étude. Les paramètres épidémiologique, clinique, thérapeutiques et évolutif ont été recueillis et saisis sur une fiche d'enquête et analysés à l'aide du logiciel iMed et Excel.

### Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 40 ans. 15.8% des patients sont âgés de 19 ans et 12.9% des patients ont un âge compris entre 40- et 49 ans. La plupart des patients étaient de sexe féminin, soit un sexe ratio de 1.6%.

Une majorité de nos malades soit 20% a consulté après plusieurs poussées évolutives.

La manifestation clinique chez nos patients était dominée par les atteintes visuelles soit 2% des cas. 5% ont présentés des troubles sphinctériens et 50% des syndromes déficitaires. Tous nos patients ont bénéficié d'une neuro-imagerie cérébrale (IRM) et d'une étude du liquide céphalo rachidien (LCR). L'évolution était dominée par les formes rémittentes soit 52,5 %, les formes progressives primaires et secondairement progressives avec respectivement 12,9% et 11,9%.

Dans notre série, les 6,9% de patients étaient confinés au fauteuil roulant avec un score EDSS compris entre 7,5 et 8,0%. On note également que 4% de nos patients ont présenté plus de 6 poussées évolutives par an et 50,5% ont eu au moins une poussée évolutive.

#### Discussion :

Cette classification par âge est de même ordre que celui décrit dans d'autres séries [2.4]. La forme rémittente (SEP RR) a été retrouvée chez 70.0% de nos patients.

Dans notre série, le sexe féminin était prédominant avec une fréquence de 70,8%. Cette prédominance féminine est également retrouvée dans la plupart des études. Toutefois, dans les pays occidentaux, ce sexe ratio est en train d'augmenter, atteignant jusqu'à 3 femmes pour un homme.

Pour apprécier l'évolution, le score EDSS a été calculé chez la plupart de nos patients. 80% des patients avaient un score EDSS compris entre 4.5 et 5.0.

Le traitement de fond dans notre série repose sur l'Interféron (15,6%), la Cyclophosphamide (14,7%), l'Azathioprine (8,7%) et le Natalizumab (un seul patient), alors que chez plus de la moitié de nos patients (56,4%), le traitement de fond consistait en des bolus de Solumedrol tous les deux mois. Le recours à ce protocole comme traitement de fond chez nos malades est dû au fait que les autres

traitements de première ligne nécessitent une couverture médicale dont la majorité de nos patients ne dispose pas jusqu'à présent.

Conclusion :

La Sclérose en plaques (SEP) est caractérisée par l'existence de lésions multiples démyélinisantes et axonales disséminées dans le système nerveux central. Sa clinique est caractérisée par l'existence de poussées pouvant laisser de séquelle définitive. La mise en évidence de l'efficacité partielle des traitements par Interféron bêta a profondément modifié la prise en charge de cette maladie.

# CONCLUSION

La SEP est une affection multifocale du SNC qui affecte de multiples régions du cerveau ou de la moelle épinière au cours du temps. La dissémination spatiale et temporelle peut être observée cliniquement ou à l'aide d'outils diagnostiques complémentaires, notamment l'IRM, le LCR ou les PEV. La SEP se manifeste de manière similaire à des affections infectieuses ou auto-immunes, des anomalies structurelles, des carences nutritionnelles et des maladies génétiques.

Les données génétiques et immunologiques plaident pour l'existence d'un mécanisme auto-immun mais le rôle des facteurs environnementaux, possiblement infectieux, reste possible. La mise en évidence de l'efficacité partielle des traitements par l'interféron bêta a profondément modifié la prise en charge de cette maladie. Les immunosuppresseurs gardent une place importante dans de nombreuses formes.

Aucun traitement ne guérit aujourd'hui la SEP. Cependant, l'arrivée il y a vingt ans des premiers immunomodulateurs, interférons bêta et acétate de glatiramère, a permis de réduire le nombre de poussées et leur progression. Plus récemment, le Natalizumab et le Fingolimod sont venus accroître l'efficacité de la thérapeutique de cette maladie, et d'autres suivront certainement avec l'avancée des recherches. Jusqu'à présent, on estimait qu'au long cours un quart des SEP restaient peu sévères, un tiers évoluaient vers un handicap lourd, et un gros tiers vers des gênes diverses mais préservant une relative autonomie. Les nouveaux traitements espacent les poussées et modifient l'accumulation des handicaps à moyen terme. De nombreuses investigations et recherches en neurosciences sont en cours afin de réduire les troubles liés à cette maladie, ce qui permettrait ainsi, d'améliorer les conditions de vie des sujets atteints.

Compte tenu des nombreuses implications que peut entraîner le diagnostic d'une maladie neurologique chronique comme la SEP, il est préférable de retarder le diagnostic plutôt que le conclure de façon erronée à une SEP.

# REFERENCES

1. J.-C. Ouallet, B. Brochet Aspect cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la Sclérose en plaques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale Neurologie (2004) ;17-066 6-A-60
2. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al. McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. ; 2006.
3. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world : an update. *Neurol Sci.* 2001;(22) : p. 117-39.
4. Pugliatti M. et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2007;(13(7)) : p. 700-22.
5. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010 mars;(9(5) : A) : p. 387-94.
6. Mc Alpine, D, Lumsden, CE et Acheson, ED. Multiple Sclerosis. London : Reappraisal Livingstone Ltd, 1965.
7. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008 ; 71 : 129-135
8. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Hillert J, Sundquist K. Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. *Neurogenetics.* 2009 fevrier; 10(1): p. 5-11.
9. Giraudon, P., and Bernard, A. (2009). Chronic viral infections of the central nervous system : Aspects specific to multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 165, 789-795.
10. Pender, M.P. (2010). The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist* 17, 351-367.

11. Rejdak K, Eikelenboom MJ, Petzold A, Thompson EJ, Stelmasiak Z, Lazeron RH, et al. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 october 26 ; 63(8) : p. 1439-45.
12. Hawkes, C. (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 13, 610-615.
13. Artemiadis, A.K., Anagnostouli, M.C., and Alexopoulos, E.C. (2011). Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse : a systematic review. *Neuroepidemiology* 36, 109-120.
14. Kern, S., and Ziemssen, T. (2008). Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 14, 6-21.
15. Schwarz, S., and Leweling, H. (2005). Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 11, 24-32.
16. H.Razzouki et al., Vitamine D et Sclérose en plaque, étude prospective d'une cohorte de patients au CHU de Fès. *Ravue Neurologique*, April 2014, Vol.170 : A116-A117, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.319>
17. Agnès Fromont. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2012. Français. <NNT : 2012DIJOMU03>.
18. Pierrot-Deseilligny, C., and Souberbielle, J. (2010). Is hypovitaminose D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010, 1869-1888.
19. Visy JM (Reims), Atlas de la sclérose en plaques, laboratoire Biogen Idec, 2006.
20. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 ;120 :2059-69.

21. McDonald W, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin F et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 ;50 :121-7.
22. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* 2005 ;58 : 840-846
23. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann. Neurol.* 2010 ;69 : 292-302
24. Vermersch P. La sclérose en plaques débutante. In : *Pathologie Sciences*. Paris : John Libbey Eurotext; 2008.
25. A. Tourbah. Scléroses en plaques. EMC. Elsevier Masson SAS 2013, 5-1100.
26. Gold, R. and J. S. Wolinsky (2011). "Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide." *Acta Neurol Scand* 124(2): 75-84.
27. Tourbah A, La sclérose en plaques aujourd'hui et demain, John Libbey Eurotext, 2003; p7-9, 15-18, 21-34.
28. Compston, A. and Coles, A. Multiple sclerosis. *The Lancet* 359, 1221-1231(2002).
29. He J, Grossman RI, Ge Y, et al. Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 ;22 :664-69
30. Kappos L, Moeri D, Radue EW, et al., Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999 ;353(9157) :964-969.

31. M. Filippi, M.A. Rocca. MRI aspects of the “inflammatory phase” of multiple sclerosis. *Neurol Sci* (2003) 24: S275–S278
32. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-14-Disease-courses-French.pdf>
33. Caramia, F, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. 5, 2002, *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 20, pp. 383-38
34. Gallo, A, et al. Diffusion tensor MRI detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earlier stage of multiple sclerosis.. 2005, *Archives of Neurology*, Vol. 62, pp. 803-808
35. Ceccarelli, A, et al. Normal-appearing white and grey matter in MS. A volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. 4, 2007, *Journal of Neurology*, Vol. 254, pp. 518-518.
36. Tourbah A, *La sclérose en plaques aujourd’hui et demain*, John Libbey Eurotext, 2003 ; p7-9, 15-18, 21-34.
37. Tourbah A, Lyon-Caen O. Interferons in multiple sclerosis: 10 years experience. *Biochimie* 2007;89:899-902.
38. Tourbah A. Natalizumab in multiple sclerosis: the second treatment revolution. *Presse Med* 2008 ;37(1Pt2):81-4
39. Rémy Phan-Ba, Emilie Lommers, Luaba Tshibanda, Philippe Calay, Bernard Dubois, Gustave Moonen, David Clifford, Shibeshih Belachew. MRI preclinical detection and asymptomatic course of a progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) under natalizumab therapy. *JNNP*, 2011 as 10.1136/jnnp-2011-300511

40. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009 ;65:268–75
41. Rovira A, Leon A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol* 2008 ;67:409–11
42. Rocca MA, Agosta F, Sormani MP, et al.. A three-year, multi-parametric MRI study in patients at presentation with CIS. *J Neurol* 2008 ;255(5):683–691
43. Edan Is MRI monitoring useful in clinical practice in patients with multiple sclerosis? No. *Revue Neurol (Paris)* 2013 Nov ;169(11):864-8. doi: 10.1016/j.neurol.2013.08.004. Epub 2013 Oct 11.
44. Vollmer, T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 256, S5-S13(2007).
45. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2004 ;56(3):407–415.
46. Fernando KT, McLean MA, Chard DT, et al., Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2004 ;127(Pt 6):1361–1369.
47. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, et al., Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005 ;62(4):569–573.
48. C. Henichart, O. Outteryck, C. Laurent, F. Charbonneau, V. Le thuc, X. Leclerc, P. Vermersch, JP. Pruvo. Apport de la spectroscopie et de la volumétrie cérébrale dans un syndrome cliniquement isolé évocateur de sclérose en plaques. *JFR* 2010

49. Rovaris M, Gass A, Bammer R, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005 ;65(10):1526–1532.
50. Rovaris M, Agosta F, Pagani E, Filippi M. Diffusion tensor MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2009 ;19(1):37–43.
51. Poonawalla AH, Hasan KM, Gupta RK, et al. Diffusion-tensor MR imaging of cortical lesions in multiple sclerosis: initial findings. *Radiology* 2008 ;246(3):880–886.
52. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007 ;68:603–5.
53. Li Y, Xie P, Lv F, Mu J, Li Q, Yang Q et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand* 2008 ;118:218–25.
54. Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. “Cloud-like enhancement” is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009 ;66:425–8.
55. T. Kuntzer, O. Péter b : PhD. Borréliose de Lyme et neuroborréliose [17-051-B-40] - Doi : 10.1016/S0246-0378(07)43861-1. Elsevier Masson 2007
56. Stankoff.B, Tourbah.A, Taoufik.Y, Gasnault.J, « Leucoencéphalopathie multifocale progressive ». *EMC Neurologie* 2010 ; 17-066-A- 68
57. Tan.C, Korálnik.I, « Progressive multifocal leucoencephalopathy and other disorders caused by JC virus : clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010 ; 9:425–37
58. Clifford D, DeLuca A, Simpson D, Arendt G, Giovannoni G, Nath A, « Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases ». *Lancet Neurol* 2010 ; 9:438–46

59. G. Comi. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci* (2004) 25 : S374–S379
60. Bennetto L, Scolding N. Inflammatory post infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ;75 :22–8.
61. De Seze J, Debouverie M, Zephir H et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 2007 ;64(10):1426–32.
62. Afshin Borhani Haghighi, Rahman Pourmand, and Ali-Reza Nikseresht. Neuro-Behçet Disease A Review. *The Neurologist* • Volume 11, Number 2, March 2005
63. Jae-Hyeok Heo, Soon-Tae Lee, Kon Chu, et al. Neuro-Behcet's disease mimicking multiple brain tumors: Diffusion-weighted MR study and literature review. *Journal of the Neurological Sciences* 264 (2008) 177–181.
64. Lalani T, Kanne J, Hatfield, GA, Chen P. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics* 2004 ;24:1069–86.
65. Patrick Vermersch , Pierre Labauge , Jérôme de Seze , Sandrine Wiertlewski . Diagnostic différentiel ou maladies apparentées. *La Lettre du Neurologue*. Vol. XII - n° 9 - novembre 2008.
66. Lury K, Smith J, Matheus M, Castillo M. Neurosarcoidosis – Review of imaging findings. *Semin Roentgenol* 2004 :495–504.
67. Smith J, Matheus M, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR* 2004 ;182:289–95.
68. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome : a study of 82 patients. *Medicine* 2004 ;83:280–91.
69. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ;77:290–55.

70. Murphy JM, Gomez-Anson B, Gillard JH, Antoun NM, Cross J, Elliott JD, Lockwood M. Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology* 1999 ;213 :794-9.
71. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004 ;17 :317-36.
72. Chabriat H, Mrissa R, Levy C et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL. *Stroke* 1999 ;30:457-9.
73. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 ; 112(Pt 1): p. 133- 46.
74. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol*. 2008;(71): p. 129-35.
75. Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A. la sclérose en plaques au Maroc. *Mar med*. 1980;(11(4)): p. 419-416.
76. Ben Hamida M. La sclérose en plaques en Tunisie : Étude clinique de 100 observations. *Rev Neurol*. 1977;(133(2)): p. 109.
77. Aniba K, Louhab N, Hamdi J, Kissani N. Profile of multiple sclerosis in South Morocco. *Eur Neurol*. 2004;(11(Suppl.2)): p. 183-331.
78. Lau KK, Wong WW, Sheng B, Yu IT, Fung BH, Li HL, Ma KF, Wong LK, Li PC. The clinical course of multiple sclerosis patients in Hong Kong. *J Neurol Sci*. 2008 mai;(15;268(12)): p. 78-82.
79. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 juillet;(13(7)): p. 700-22.

80. Cordova J, Vargas S, Sotelo J. Western and Asian features of multiplesclerosis in Mexican Mestizos. Clin Neurol Neurosurg. 2007 février ; 109(2):p. 146-51.
81. Bedrane Barka Zahira. prévalence, formes cliniques, évolution, et traitement de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat en sciences médicales ; 2013.
82. Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A. la sclérose en plaques au Maroc. Mar med. 1980;(11(4)): p. 419-416.
83. Ben Hamida M. La sclérose en plaques en Tunisie : Étude clinique de 100 observations. Rev Neurol. 1977;(133(2)): p. 109-117.
84. Ait benhaddou.E,Alhyan.M ,Belahcene.MF,Benomar ,Bourazza.A
85. ,Chtaou.N et al. demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study. WCN. 2011 ; p. 963.
86. 86. P. Formes progressives primaires de sclérose en plaques : application de
87. nouveaux critères diagnostiques. Rev Neurol (paris). 2002 mars; 158(3): p.
88. 341-345.
89. 71. Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the