

**UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2012

THESE N°: 262

**LA SCLEROSE EN PLAQUES :
EXPERIENCE DU SERVICE DE NEUROLOGIE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
APROPOS DE 49 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Ali AKJAY

Né le 06 Septembre 1986 à Errachidia

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Sclérose en plaques – Epidémiologie clinique – Etude rétrospective.

JURY

Mr. A. ROUIMI

Professeur de Neurologie

Mr. A. TARIB

Professeur de Pharmacologie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Mr. H. BOUMDIN

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 48. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |

49. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|--|
| 50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 56. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 57. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 58. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 59. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 60. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 61. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 62. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 64. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 65. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 67. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | |
|--|-------------------------|
| 68. Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 69. Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 70. Pr. BENSOUDA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 73. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 74. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 75. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 78. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 79. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 80. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 82. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 83. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|-----------------------------|--------------------|
| 84. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 85. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 86. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 87. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |

88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumatologie-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie

129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie

170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
211. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique

249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloiihab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie

292. Pr. LAGHMARI Mina
 293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313. Pr. CHAGAR Belkacem*
 314. Pr. CHERRADI Nadia
 315. Pr. EL FENNI Jamal*
 316. Pr. EL HANCHI ZAKI
 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319. Pr. HACHI Hafid
 320. Pr. JABOUIRIK Fatima
 321. Pr. KARMANE Abdelouahed
 322. Pr. KHABOUZE Samira
 323. Pr. KHARMAZ Mohamed
 324. Pr. LEZREK Mohammed*
 325. Pr. MOUGHIL Said
 326. Pr. NAOUMI Asmae*
 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328. Pr. TARIB Abdelilah*
 329. Pr. TIJAMI Fouad
 330. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
334. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
337. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
352. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
354. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
358. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation

438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 450. Pr. GHARIB Noureddine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr. ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie

500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
544 .Pr. DAMI Abdellah*
545. Pr. CHADLI Mariama*

Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef suprême et chef d'état-major général
des forces armées royales.*

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER

MOULAYEL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ:*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :*

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK:*

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISSE:*

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:*

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A la mémoire de mes grands-pères

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde
apaise vos âmes.*

A mes grand-mères

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout
l'amour que je vous dois.*

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A Mes très chers parents (Moha et fadma)

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR

Aïcha

Tu es ma sœur, mais également mon amie, ma confidente.

Je te remercie pour ton affection et ton amour et je te souhaite beaucoup de bonheur, de réussite dans tes études.

A ma chère sœur Fatima et son époux Moha et leurs enfants

Anas et Hamza.

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

*A mon très cher oncle Youssef et à son épouse Meryem. A mes chers cousins
Aymen et Tarik,*

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande
source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite tout le bonheur
que vous méritez.*

*Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos
conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de
moi-même.*

A mes tantes et mes oncles

*A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments
d'amour.*

*Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre
grande famille.*

A mes cousins et cousines :

Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide et l'amabilité avec laquelle vous m'avez entouré.

Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.

Aux familles Belkacem, Zizi, Brer, Daoudi et Charouit.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Et à tous ceux que j'ai omis de citer



Remerciements



A MON MAITRE

Monsieur le Médecin Lt .Colonel Redda. Rafiq

Médecin Neurologue

HMMI Meknès

Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de nos aider à réaliser ce travail.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

A MON MAITRE, RAPORTEUR ET président DE THESE

Monsieur le Médecin Colonel Abdelhadi. ROUIMI

Professeur de Neurologie

Chef de service de Neurologie

HMMI Meknès

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner

Ce travail, c'est le votre ; il serait incongru de vous en remercier.

Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Médecin Lt .Colonel Ahmed.Bourraza

Professeur de Neurologie

Chef de service de Neurologie

HMIMV-Rabat

Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.

Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Médecin LT. Colonel Hassan. Boumdin

Professeur de Radiologie.

HMMI Meknès

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Pharmacien Colonel Abdelilah.Tarib

Professeur de Pharmacologie

Chef de service de Pharmacologie

HMMI Meknès

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos
sincères remerciements et notre profond respect.*



Sommaire



PREMIERE PARTIE	1
I. INTRODUCTION	2
II. EPIDEMIOLOGIE	5
A- Fréquence	6
B- Répartition selon le sexe	8
III ETIOPATHOGENIE	9
A-Facteurs génétiques	10
1-Susceptibilité génétique	10
2-Comment sait-on qu'il ya des facteurs génétiques dans la sclérose en plaques ?	10
3-Gènes connus actuellement	11
B-Facteurs environnementaux	13
1-Facteurs environnementaux infectieux	13
2-Facteurs environnementaux non infectieux	16
IV. NEUROPATHOLOGIE	19
1. Aspects macroscopiques	20
2. Aspects microscopiques	21
V. PHYSIOPATHOLOGIE	24
A- Immunologie et sclérose en plaques.....	25
1- Lymphocytes TCD4, T régulateurs et l'immunité cellulaire.....	25
2-Lymphocytes B et l'immunité humorale	26
B- Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux :	27
VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES	30
A) Signes ophtalmologiques	31
1) Névrite optique rétrobulbaire (NORB)	31
2) Troubles oculomoteurs	32

B) Manifestations motrices	33
C) Manifestations sensibles	35
D) Manifestations cérébelleuses	36
E) Manifestations vestibulaires	37
F) Troubles intellectuels	39
G) Autres	41
H) Situation particulière : Sclérose en plaques et grossesse	43
1) Influence de la grossesse sur la SEP	43
2) Influence de la SEP sur la grossesse	44
VII. EXPLORATIONS PARACLINIQUES	46
A) Neuroimagerie	47
1) Imagerie par résonance magnétique conventionnelle	47
2) Apport des nouvelles séquences et techniques	56
B) Liquide céphalorachidien	58
C) Electrophysiologie	59
VIII. CRITERES DE DIAGNOSTIC	60
IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	64
X. EVOLUTION ET PRONOSTIC	67
XI. TRAITEMENT	72
A- Traitement de poussée	73
1- Corticoïdes	73
2- Echanges plasmatiques	74
3- Immunoglobulines Intra-veineuses	75
B-Traitement de fond	76
1- Traitements avec AMM	76
2 Traitements sans AMM	84

C- Traitement symptomatique	86
1- Rééducation neurologique	86
2- Traitement de la spasticité	86
3- Prise en charge des troubles vésicosphinctériens et sexuels	87
4- Traitement de la douleur	89
5- La fatigue	89
D- Perspectives thérapeutiques	90
1- Stratégies d'immunothérapies	90
2- Stratégies de réparation de la myéline	91
E - Indications	93
DEUXIEME PARTIE	94
XII. PATIENTS ET METHODES	95
1. Critères d'inclusion	96
2. Recueil des données	96
XIII. RESULTATS	98
XIV. DISCUSSION	111
1-Epidémiologie	112
2-Symptômes cliniques	113
3-Formes cliniques	114
4-Paraclinique	115
5-Traitement	116
CONCLUSION	118
RESUME	121
REFERENCES :	125

Liste des abréviations

AMM	: autorisation de mise sur le marché
BOC	: Bandes oligoclonales
CIS	: syndrome cliniquement isolé
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
FLAIR	: fluid-attenuated inversion recovery
GB	: globule blanc.
IgG	: Immunoglobuline G.
IFN β	: Interféron β
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
IRMc	: imagerie par résonance magnétique conventionnelle.
IRMf	: imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.
LCR	: liquide céphalo-rachidien
PEV	: potentiels évoqués visuels
PL	: ponction lombaire.
SB	: substance blanche
SG	: substance grise
SEP	: sclérose en plaques
SEP PP	: sclérose en plaques primitivement progressive
SEP RR	: sclérose en plaques rémittente récurrente
SEP SP	: sclérose en plaques secondairement progressive
SNC	: système nerveux central
SR	: sex-ratio



Première partie



I. INTRODUCTION :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC) qui touche l'adulte jeune, plutôt de sexe féminin. Depuis ses premières descriptions anatomiques par Cruveilhier (1835-1842) et Carswell (1838), et cliniques par Charcot et Vulpian (1868), et pendant plus d'un siècle de travaux consacrés à la SEP, de nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance de la physiopathologie, de l'épidémiologie, des caractéristiques cliniques, évolutives, des données des examens paracliniques, mais aussi de prise en charge thérapeutique de cette pathologie. Il s'agit d'une maladie plurifactorielle ; se développant dans un contexte génétique propice, sous l'effet de facteurs exogènes, infectieux, faisant intervenir des phénomènes inflammatoires, possiblement auto-immuns, sorte de voie finale commune dont la cause première est inconnue et peut-être multiple, voire différente selon les malades. Une telle somme d'incertitudes étiopathogéniques ne peut déboucher que sur une approximation diagnostique. Il n'existe aucun test diagnostique spécifique de la SEP. Le diagnostic de SEP reste toujours du domaine de la probabilité et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs mettant en évidence la «dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace» et le caractère inflammatoire du SNC. Il suppose l'absence d'une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

Les critères retenus par la conférence de consensus sont ceux de McDonald révisés en 2005, utilisant les critères IRM de Barkhof hautement sensibles et spécifiques. Ces nouveaux critères permettent d'augmenter la précision diagnostique, en particulier dès le premier épisode clinique, ou lors de formes progressives d'emblée. Cette affection chronique et complexe en raison de la diversité d'expression clinique des symptômes et des signes (dissémination

des lésions dans la substance blanche du SNC, de la variabilité de ses modalités évolutives et de l'hétérogénéité du niveau de handicap d'un patient à l'autre, constitue la première cause d'handicap non traumatique du sujet jeune, et génère un coût économique considérable, direct d'une part par consommation des soins médicaux et hospitaliers, indirect d'autre part par perte de l'aptitude au travail. Le retentissement social de cette affection handicapante touchant une population jeune n'est pas négligeable.

A travers ce travail portant sur l'étude des dossiers des patients suivis pour une SEP au service de neurologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 12 ans (du 01/01/2000 au 31/12/ 2011) nous ferons une étude analytique des aspects cliniques, paracliniques et évolutifs de la maladie pour nos patients ainsi que leur prise en charge thérapeutique.

II. EPIDEMIOLOGIE :

A- Fréquence :

On estime à 2 millions environ le nombre de cas de SEP dans le monde. C'est aux pays au climat tempéré et de niveau socio-économique élevé où la prévalence est la plus élevée. Maladie du sujet caucasien, elle n'épargne cependant pas les autres ethnies raciales, même si sa prévalence y est moindre [1]. La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme, sa prévalence décroît schématiquement en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord. On distingue ainsi trois zones de prévalence [2,3].

- Une zone de **forte prévalence** (dite aussi zone à haut risque), 30 à 80/100.000 : Europe du nord, le nord des États-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 États-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.

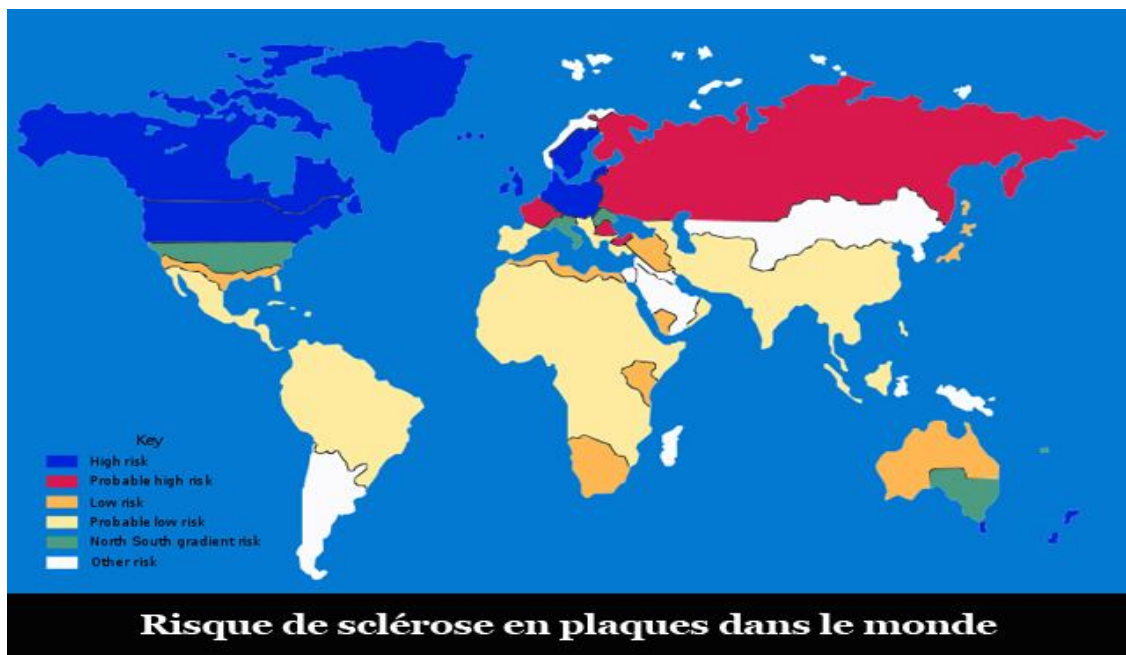


Figure 1 : Répartition du risque de la SEP dans le monde.

Elle touche environ 80 000 personnes en France (prévalence), et environ 2 000 personnes de plus par an (incidence). [5]

Au Maroc le risque est estimé a 20 / 100 000 habitants.

En région méditerranéenne on l'évalue à 12 cas pour 100000 habitants en Tunisie et 5,9 cas pour 100000 habitants en Libye [5-6].

B- Répartition selon le sexe :

Une constatation quasi universelle incite à des interrogatoires : l'augmentation de sex-ratio au cours de ces dernières années. [7]

Au Canada, l'augmentation de sex-ratio est de 2 à 3 en 50 ans. En France, grâce à l'Observatoire français de la SEP, le sex-ratio a augmenté progressivement de 2 (en 1946) à 2,9 (en 1974).

Cette prédominance féminine s'inversait quand on considérait les patients dont les troubles s'étaient manifesté après 40 ans pour atteindre 1 après 40 ans et 0,34 après 50 ans. Selon VeKusic, cette prédominance féminine qui s'estompe avec l'âge serait commune à toutes les maladies de mécanisme auto-immun, en raison d'une probable interaction du sexe et de l'âge avec le mode de début. [8]

III ETIOPATHOGENIE :

L'explication des variations géographiques de la prévalence de la SEP reste encore incomprise. Cependant, il apparaît que les facteurs environnementaux et génétiques ne peuvent être dissociés.

A- Facteurs génétiques :

1-Susceptibilité génétique :

La SEP n'est pas héréditaire car la susceptibilité génétique est portée par une quinzaine de gènes qui ne sont jamais transmis en bloc. Même si un parent atteint de la maladie transmet de nombreux gènes de susceptibilité à ses enfants, tout n'est pas joué à la naissance, puisque, ensuite, pour développer la maladie, il faut que l'enfant rencontre différents facteurs d'environnement, environnement qui par définition est différent de celui de son parent atteint.

2-Comment sait-on qu'il ya des facteurs génétiques dans la sclérose en plaques ?

Dans une étude récente, le réseau canadien [9] a permis de collecter quasiment l'ensemble des patients atteints de cette maladie au Canada. Les résultats sont résumés sur le tableau ci-dessous. Lorsqu'on a quelqu'un de sa famille qui est atteint, ce qu'il faut voir, c'est que plus le partage de matériel génétique est important avec le membre de la famille atteint, plus le risque de développer la SEP augmente. Par exemple si un vrai jumeau est atteint de la SEP, son jumeau a un risque fort de développer la maladie. Puis, le risque décroît, jumeaux hétérozygotes, frères et sœurs, demi-frères ... Lorsque le membre de la famille qui est atteint de la maladie est un enfant adopté, alors les autres membres de la famille ne présentent pas plus de risque que la population générale. Ces données montrent bien qu'il existe une augmentation du risque dans les familles où un des membres est atteint, mais cette augmentation du

risque est relative et une fois de plus elle doit être confrontée aux facteurs d'environnement. Sans facteurs d'environnement, pas de SEP. En conclusion, pas d'hérédité, mais il ya une certaine augmentation statistique du risque de développer la SEP dans les familles.

Tableau 1: Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SP (d'après Ebers [2])

Lien de parenté avec le sujet atteint	Prévalence
Pas de lien : population générale	1/1000
Fratrie en cas d'adoption	1/1000
Epouse ou époux	1/1000
Fratrie en cas de famille recomposée	1/1000
Cousin germain	7/1000
Demi-frère ou sœur	18/1000
Fratrie	35/1000
Jumeaux hétérozygotes	65/1000
Jumeaux monozygotes	270/1000

3-Gènes connus actuellement :

Depuis près de 30 ans [10], on sait qu'un gène du complexe majeur d'histocompatibilité est associé à la SEP, il s'agit de HLA-DR2. Il s'agit, en fait, d'un raccourci sémantique, car HLA-DR2 est plutôt une région génétique qui comprend une multitude de gènes, il est très probable que dans cette même région, il y ait une association à la fois de gènes de fragilité mais aussi de gènes de protection [11]. D'autres gènes de la réaction immunitaire sont maintenant connus avec une grande certitude, DQw1, le récepteur à l'interleukine 2, le

récepteur à l'interleukine 7, une tyrosine kinase (TYK2), un récepteur du tumor necrosis factor (TNF) [12-13]. La liste pourrait s'allonger en fonction du degré de reproduction (réplication) des études génétiques. Ces gènes codent tous pour des protéines de l'immunité. HLA possède certainement 40% de l'effet génétique à lui seul. Il ne reste aux autres gènes qu'un faible rôle dans la susceptibilité puisque le risque pour les porteurs des allèles de susceptibilité n'est augmenté que d'un facteur de 1,3 à 1,5 (rappelons qu'il n'y a pas d'augmentation de risque lorsque le facteur est égal à 1). Cela montre donc qu'il existe une multitude de gènes qui ont chacun un faible rôle. Certains gènes qui ont été impliqués ne sont pas directement liés à la réaction immunitaire et par exemple le gène KIF1b [14] qui code pour KIF1b, une protéine de l'axone, ce qui argumente le fait que la SEP est une réaction immunitaire contre les composants du système nerveux à la fois sur la myéline mais aussi sur l'axone.

B- Facteurs environnementaux :

La susceptibilité génétique explique l'augmentation du risque de développer une SEP si un parent est atteint. Toutefois elle ne peut expliquer la fréquence de la maladie en fonction de la géographie, ni la modification de l'incidence chez les populations migrantes.

Chez les migrants qui se déplacent d'une zone de forte prévalence à une zone de faible prévalence, il y a une diminution de l'incidence et de la prévalence sur cette tranche de la population. Les migrants se déplaçant dans le sens opposé, ont tendance à conserver le risque faible de leur pays d'origine [15]. Plusieurs facteurs environnementaux ont été évoqués, il convient de distinguer les facteurs environnementaux infectieux et non infectieux :

1-Facteurs environnementaux infectieux :

Lors des migrations, le transfert de risque dépend de l'âge de départ. les sujets qui migrent après l'âge de 15ans conservent le risque de la région d'origine, alors que ceux qui migrent avant acquièrent celui de la région d'arrivée [16]. Sur cette base, plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le rôle d'un agent infectieux dans l'étiopathogénie de la SEP :

- Le contact ou l'infection par un agent pathogène au cours de la petite enfance aurait un effet protecteur contre la SEP, alors qu'un contact tardif avec ce même agent entrainerait une susceptibilité à la maladie.
- L'agent pathogène responsable de cette susceptibilité, serait plus fréquent dans les zones de haute prévalence.

➤ **Virus Epstein Barr (EBV)**

De multiples études sont en faveur de l'association entre virus d'Epstein-Barr (EBV) et la SEP. L'étude des militaires américains [17] est intéressante sur le plan méthodologique. Dans l'armée des Etats-Unis, les militaires ont des prises de sang, régulières et le sérum est conservé. Il est donc possible, si on le souhaite à un moment donné, de pouvoir étudier chez les militaires qui ont développé la SEP des sérums qui peuvent avoir été prélevés tous les ans, parfois jusqu'à dix ans avant le début de la maladie. Dans cette étude, il est bien démontré, que les militaires qui ont un taux élevé d'anticorps anti-EBV ont plus de risque de développer la SEP. Toutefois, l'effet du virus Epstein-Bar serait pas linéaire, il existerait un effet protecteur de l'infection par Epstein-Barr, si elle est contractée précocement dans la vie, par exemple avant six ans. Alors que le contact avec le virus à un âge plus tardif, notamment à l'adolescence, serait un facteur de susceptibilité. Il existe des bases physiopathologiques pour incriminer le virus Epstein-Barr et notamment des études en cristallographie montrent qu'il présente des similitudes avec la protéine basique la myéline. Cela accrédite la théorie que la SEP pourrait se développer parce qu'un agent infectieux présente dans sa structure un motif proche d'une des protéines de la myéline ce qui, en quelques sorte, induirait une confusion du système immunitaire, qui s'est développé pour neutraliser le virus Epstein-Barr, mais qui par similitude attaquerait la myéline.

➤ **Herpès virus humain6 (HHV-6)**

L'HHV-6 est un virus neurotrope, suggéré comme influençant la susceptibilité de la maladie. Chez les patients atteints de la SEP, il est retrouvé de façon plus importante chez les sujets atteints que chez des sujets sains. De

plus, L'ADN viral est conservé au niveau des lésions inflammatoires de la substance blanche. L'HHV-6 est aussi retrouvé dans les cellules immunitaires et dans la réactivation de la maladie. Les patients ayant une forme de la SEP évoluant par poussées rémissions sont HHV-6 séropositifs à 25 % alors que chez les sujets sains le virus n'est retrouvé. Toutefois, ces études n'ont pas pu être reproduites et les mécanismes de déclenchement des poussées par HHV-6 restent à explorer. [18,19].

➤ **Autres agents pathogènes :**

Des taux élevés d'anticorps anti- *Acinetobacter* et *Pseudomonas aeruginosa* ont été retrouvés chez les patients atteints de SEP. Ces anticorps auraient aussi une réaction croisée avec la protéine basique de la myéline [20]. Le *Chlamydia pneumoniae* a aussi été incriminé dans la pathogénie de la SEP, mais cela ne s'est pas confirmé.

Le torque Teno virus de découverte récente, amplifierait la réponse des lymphocytes T par un mécanisme de réaction croisée. Ces données restent fragiles et doivent être confirmées par des études approfondies. [21]

D'autres agents pathogènes, tels que les Helminthiases ont été évoqués mais uniquement sur des arguments théoriques. L'activation du mécanisme auto-immun de la SEP par un agent infectieux spécifique est peu probable. Plusieurs facteurs pathogènes agiraient ensemble entraînant une susceptibilité globale.

2-Facteurs environnementaux non infectieux

➤ Exposition solaire, rayonnement ultraviolet(UV) et vitamine D

L'exposition solaire et les rayonnements ultra violets ont été incriminés naturellement car ils sont corrélés à la latitude et celle-ci influe sur la prévalence de la SEP. Plus l'exposition solaire est importante durant l'enfance (6 à 15 ans), plus le risque de développer la maladie est bas.

Un mécanisme actinique (réaction chimique provoquée par l'exposition solaire) a été évoqué par la recherche expérimentale pour expliquer cet effet .Les UV peuvent atténuer la réponse immunitaire par les lymphocytes Th1. [21]

La conversion du 7-déhydrocholestérol en vitamine D (Cholécalciférol) se fait dans la peau et l'exposition aux UV-B est nécessaire pour cette réaction, d'où leur rôle dans la pathogénèse de la SEP. Une étude finlandaise a montré qu'en été (saison où l'exposition solaire est maximale), les patients atteints de la SEP ont un taux sérique de vitamine D plus faible que chez les sujets sains [22]. La vitamine D est aussi apportée par l'alimentation. Elle peut être obtenue à partir de poissons gras, de produits laitiers et des céréales. Les zones côtières atlantiques de la Norvège ont une plus faible incidence de SEP que le reste de la Scandinavie, cette variabilité régionale a été imputée au régime alimentaire (riche en poissons gras). [23]

Les récepteurs de la vitamine D se trouvent dans la plupart des cellules de l'organisme. L'une de leurs fonctions est d'influencer la réponse immunitaire : L'activation de ces récepteurs diminue la production de cytokines pro-inflammatoires, de l'interféron gamma INT γ et le facteur de nécrose tumorale alpha TNF α . Elle stimule la production de cytokines anti-inflammatoires tel que l'IL-4, le facteur de croissance transformant.

Autre argument en faveur d'un rôle de la vitamine D : En milieu expérimental, les souris porteuses d'EAE soumises au calcitriole ne développent pas de symptômes en opposition à 100 du groupe contrôle. L'apport de la vitamine D peut être effectif dans le traitement des patients atteints de SEP.

➤ Le tabac :

Il est difficile d'évaluer l'incrimination du tabac dans l'étiopathogénie de la SEP, de part le grand nombre de substance nocives qu'il contient (plus de 4500) mais aussi par la variabilité de la durée d'exposition. Il existe un risque relatif (évalué à 1,25) chez les fumeurs de développer une SEP. Une théorie explique le risque accru chez les fumeurs : L'exposition tabagique exerce un effet direct sur le système immunitaire, la barrière hémato-encéphalique et le SNC. Une des substances neurotoxiques qui en serait responsable est l'oxyde nitrique(NO) [24]. Par ailleurs, une association entre susceptibilité génétique et tabagisme dans la pathogénèse de la SEP a été rapportée. [25]

➤ Vaccination contre l'Hépatite B :

Le vaccin contre l'hépatite B a été incriminé sur des observations de patients qui ont présenté des épisodes de démyélinisation. L'explication donnée est la présence d'un mimétisme moléculaire entre la protéine de base de la myéline et les antigènes du virus de l'hépatite B. [26] Cependant, ces observations n'ont eu aucun caractère reproductible. L'étude de sujets vaccinés n'a montré aucune augmentation significative du risque de développer une SEP par rapport à la population générale. [27]

Il est très probable, qu'il faille conseiller de vacciner plutôt à un âge précoce, avant l'âge de cinq ans. A l'âge adulte, il est bon de rappeler le rapport bénéfique risque et de privilégier la vaccination pour les populations a risque. [28]

➤ L'insuffisance veineuse céphalo-rachidienne chronique :

L'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) est un symptôme caractérisé par la sténose des veines jugulaires internes et/ou des veines azygos, entraînant la réduction de drainage du flux cérébral. Cette anomalie du flux sanguin, explorée par le doppler veineux, serait présente chez 44 des malades atteints de la SEP-rémittente-récurrente. [28] Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés ou reproduits. Le lien entre ces deux entités étant réfuté. [29]

IV. NEUROPATHOLOGIE :

Les descriptions neuro-pathologiques se sont multipliées depuis celle de Cruveiler (1829-1842) et de Charcot (1869). Il s'agit de la principale affection démyélinisante, caractérisée par la destruction isolée ou prédominante de gaines de myéline matures. Des points restent cependant discutés, tels que les distinctions nosologiques qui séparent cette affection d'autres maladies démyélinisantes, comme la sclérose concentrique de Balo.

1. Aspects macroscopiques :

Les plaques, à l'origine du nom de l'affection, sont des lésions focales, habituellement multiples, déjà reconnaissables à l'œil nu. Elles apparaissent comme des foyers grisâtres dont la taille varie de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre jusqu'à de larges plaques occupant la quasi-totalité d'un hémisphère. Elles sont de forme souvent arrondie ou polycyclique et de coloration jaunâtre ou gris rosé, variables et de consistance classiquement ferme « sclérose » (figure 2).

La répartition des plaques au sein du SNC, très irrégulière d'un cas à l'autre, est non systématisée. Si elles prédominent classiquement dans la SB, elles peuvent également atteindre la SG.

Les autres altérations du SNC appréciables macroscopiquement sont peu spécifiques : atrophie cérébrale ou médullaire, dilatation ventriculaire [30]



Figure 2 : Plaques bien limitées dans la substance blanche hémisphérique Macroscopie : inclusion en celloïdine, laque hématoxylique de Loyez. (D'après Seilhan et Hauw., 2001)[31]

2. Aspects microscopiques :

Les lésions ont une limite nette qui les sépare du tissu cérébral adjacent apparemment normal. Elles sont le siège d'une gliose astrocytaire constante et d'une raréfaction ou disparition des oligodendrocytes qui forment la gaine de myéline. Des corps granulo-graisseux (macrophages chargés de lipides provenant de la dégradation myélinique) et des manchons de cellules lymphoïdes sont retrouvés au sein de ces lésions. Dans les plaques récentes, en démyélinisation active, les macrophages et les cellules lymphoïdes sont nombreux et la gliose encore peu abondante.

Les plaques anciennes « chroniques », dépourvues de macrophages et de cellules lymphoïdes, sont le siège d'une gliose intense. Les lésions aiguës sont caractérisées par l'intensité de la réaction inflammatoire qui peut parfois comporter des polynucléaires neutrophiles. Il s'y associe de nombreuses cellules microgliales et un important œdème (figure 3 et 4).

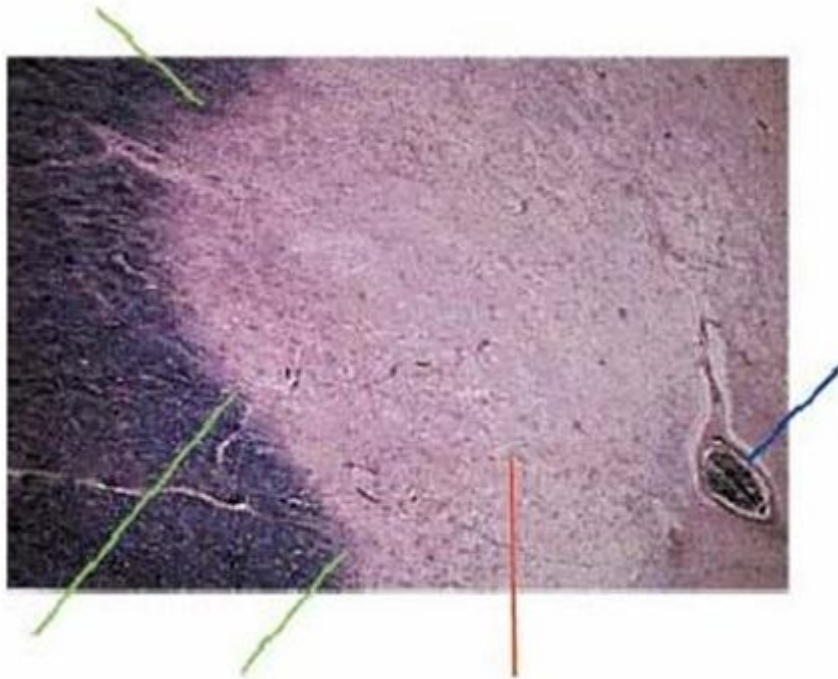


Figure 3 : Démyélinisation à contours nets. Plaque centrée sur une veinule.

Microscopie (x100).

(D'après Seilhan et Hauw, 2001) [31]

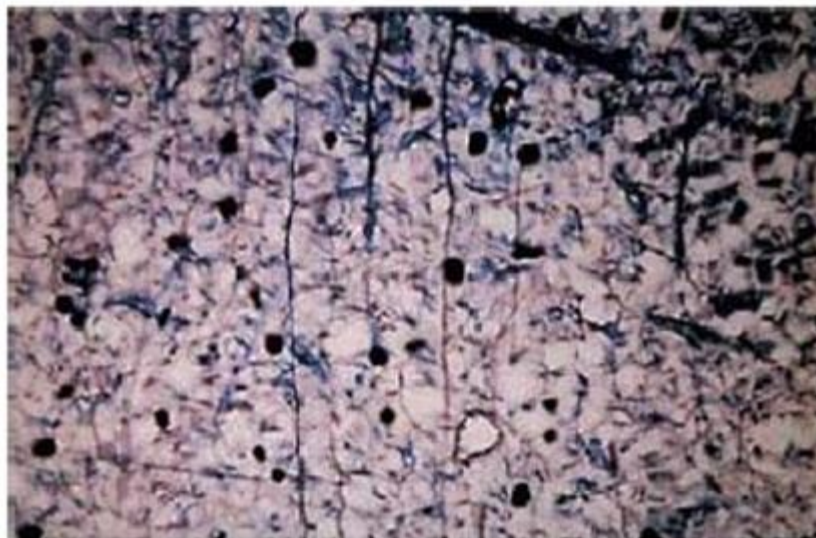


Figure 4 : Bord d'une plaque de démyélinisation

Imprégnation argentique de Bodian, associée au bleu de Luxol : les axones sont en noir, la myéline est en bleu . (x400).

(D'après Seilhan et Hauw, 2001) [31]

V. PHYSIOPATHOLOGIE : [32]

Un grand nombre d'éléments suggère que la SEP est lié à un processus immunologique chez les individus ayant une susceptibilité génétique. Ce processus immunologique est probablement très hétérogène d'un patient à l'autre, mais aussi pour un même patient au cours du temps.

A- Immunologie et sclérose en plaques :

Sur les dix dernières années, la physiopathologie de la SEP a connu des progrès qui n'avaient jamais été réalisés auparavant. Il faut retenir que la plupart des cellules de la cascade immunitaire peuvent être impliquées dans cette maladie. Il n'en reste pas moins qu'il existe des acteurs majeurs, tels les lymphocytes T CD4, T régulateurs, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8 ou les macrophages.

1- Lymphocytes TCD4, T régulateurs et l'immunité cellulaire :

Depuis plus de 50 ans, le Lymphocytes TCD4 est considéré comme la cellule auto-réactive, c'est-à-dire la cellule qui attaque le système nerveux central. Les arguments sont multiples, à la fois les données venant de l'étude anatomopathologique des plaques chez des patients atteints de SEP, mais aussi l'analyse du liquide céphalorachidien qui montre que des cellules sont à plus de 90% des lymphocytes T activés récemment. Enfin, il est possible de transférer l'encéphalomyélite expérimentale d'une souris atteinte, à une souris saine, juste en injectant à la souris saine les lymphocytes T CD4. Ces lymphocytes T CD4 peuvent, en s'activant, s'engager dans différentes voies, notamment la voie TH2 qui serait une voie anti-inflammatoire et donc protectrice contre la sclérose en plaques, mais aussi la voie TH1 ou voie pro-inflammatoire. Récemment, il a été découvert une nouvelle voie pro-inflammatoire, la voie TH17. La modulation de la différenciation TH1/TH2 est probablement un mécanisme d'action principal

des interférons. Les T régulateurs sont connus depuis le début des années 2000, leur rôle serait de maintenir quiescent les cellules auto-réactives présentes chez un individu. La découverte des T régulateurs vient d'une maladie mendélienne, ou une mutation dans le gène codant pour FOXP3 qui a la particularité d'inhiber les lymphocytes T régulateurs, conduit à la constitution chez les hommes de maladies auto-immunes multiples.

2-Lymphocytes B et l'immunité humorale

La sclérose en plaques est aussi une maladie du lymphocyte B, comme en témoigne de façon la plus éclatante, la présence du profil oligoclonal dans le liquide céphalorachidien. Il existe d'autres arguments, notamment anatomopathologiques et la classification du Lucchinetti définit un groupe où la maladie est essentiellement médiée par la présence d'anticorps et du complément. Le lymphocyte B et l'immunité humorale la cible des traitements ciblant la molécule CD20 (rituximab [Mabthera] et les molécules humanisées).

B- Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux :

La toute première étape se situe loin du système nerveux, dans les organes lymphoïdes, à savoir les ganglions lymphatiques et la rate. C'est là que la cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent macrophage, présente un antigène au lymphocyte T. Lorsque le lymphocyte T et le macrophage sont en contact, on parle de synapse immunologique, et la modulation de celle-ci, très précocement, est le lieu où agirait préférentiellement l'acétate de glatiramère. Puis, se produit la différenciation et la prolifération des lymphocytes. Une fois que le contact avec l'antigène a été effectué, les lymphocytes notamment les lymphocytes T vont ensuite s'engager dans la phase de différenciation où s'effectuent les choix entre la voie TH1 et TH2 et de prolifération. C'est à ce stade qu'agissent les interférons- β , à la fois pour essayer d'induire un choix préférentiel vers la voie TH2 et diminuer la prolifération cellulaire. La prolifération cellulaire est également diminuée par l'ensemble des immunosuppresseurs (mitoxantrone, cyclophosphamide [Endoxan], cladribine [Leustatine, Litak], azathioprine, ect). Puis les lymphocytes sortent du ganglion lymphatique, et c'est ici que pourrait agir un médicament dont l'essai de phase 3 vient d'être publié, le fingolimod qui est un agoniste des récepteurs S1P, qui de ce fait, perturbe la sortie des lymphocytes T qui, en quelque sorte, se retrouvent prisonniers des ganglions lymphatiques. Puis les lymphocytes se retrouvent dans la circulation. Une fois sortis des organes lymphoïdes, les lymphocytes continuent leur chemin et doivent traverser la barrière hémato encéphalique. C'est là où les molécules d'adhésion sont très importantes permettant aux lymphocytes de s'attacher à la paroi endothéliale puis de la traverser. C'est ici que les inhibiteurs des molécules

d'adhésion telles que le natalizumab, qui est un anticorps monoclonal anti-VLA4, agit en pénétrant dans le système nerveux central. Une fois les lymphocytes dans le système nerveux central, les différentes étapes que nous venons de décrire se renouvellent, et il y a à nouveau présentation d'antigènes, différenciation et prolifération, les molécules qui traversent la barrière hémato-encéphalique peuvent donc être à nouveau efficaces. Il est intéressant de noter, que le processus immunitaire responsable de la SEP est très largement localisé en dehors du système nerveux central. S'il est bloqué dans la circulation systémique, avant son entrée dans le système nerveux central, alors, on peut obtenir une grande efficacité thérapeutique.

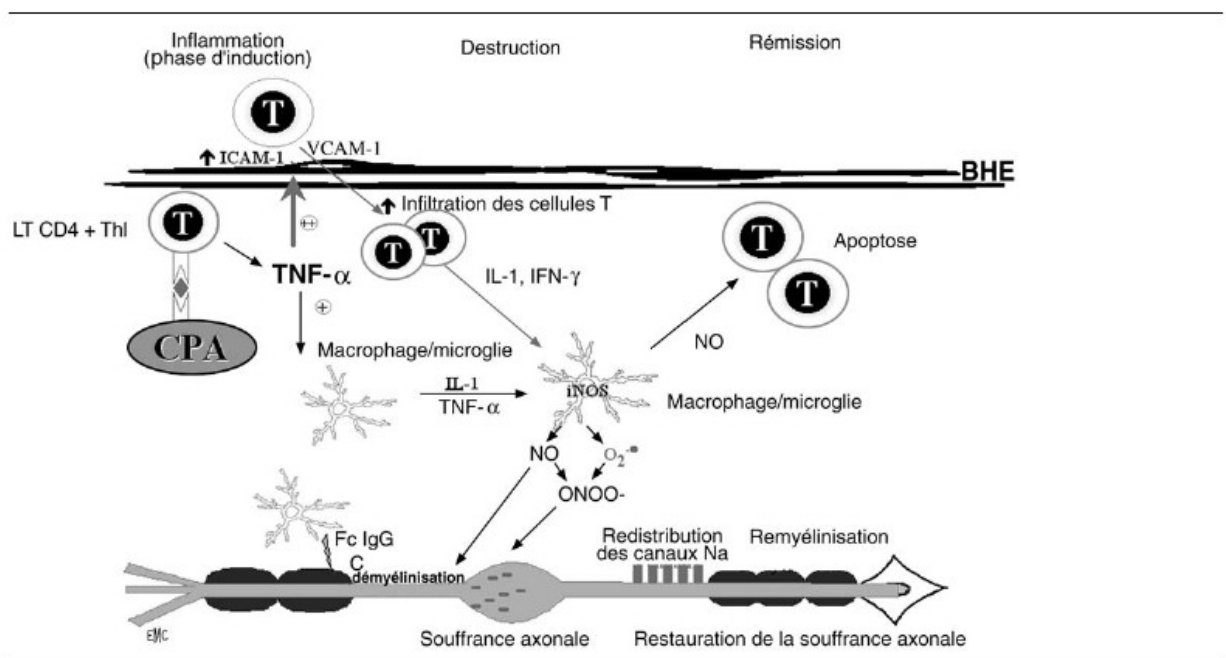


Figure 5 : Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques (d'après Grassin, 2000).

IL : interleukine ; TNF : tumour necrosis factor ; ICAM : integrin cellular adhesion molecule ; VCAM : vascular cellular adhesion molecule ; BHE : barrière barrière hépa-toencéphalique ; IgG : immunoglobulines G ; CPA : cellules présentatrices d'antigène ; NO : monoxyded'azote.

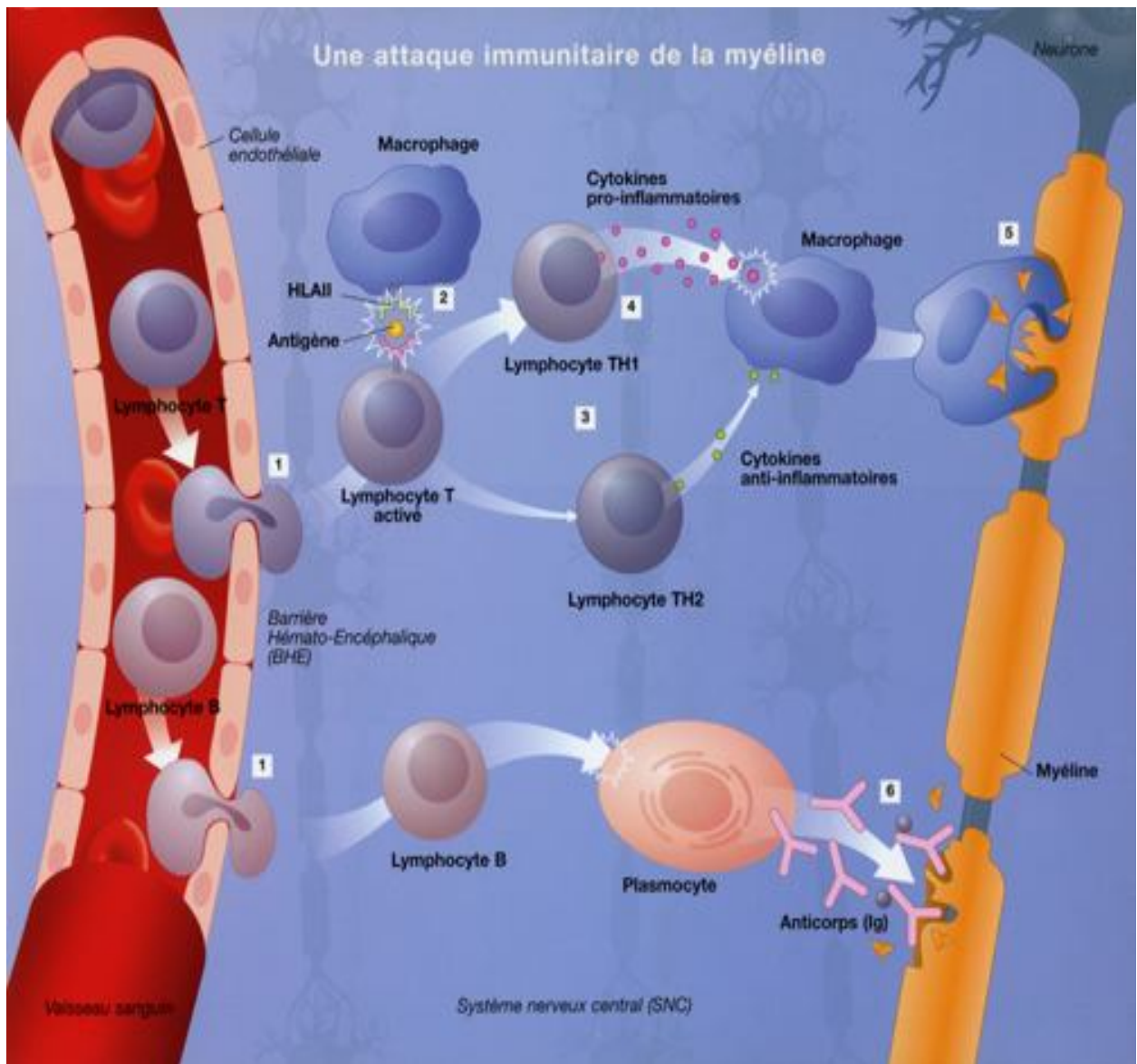


Figure 6 : Attaque immunitaire de la myéline.

VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES:

La grande variété des lésions topographiques au cours de la SEP, rend compte du polymorphisme clinique au cours de cette affection. Aucun signe pris isolément n'a de valeur, c'est leur dissémination par la suite à la fois dans le temps et dans l'espace qui rend très suggestif le diagnostic.

A) Signes ophtalmologiques :

1) Névrite optique rétrobulbaire (NORB) :

Elle débute le plus souvent par une douleur lors des mouvements oculaires, en particulier vers le haut et l'apparition en quelques heures d'une diminution de l'acuité visuelle, parfois jusqu'à une amaurose totale. Une diminution plus progressive de la vision est possible mais au delà de 2 semaines, il faut rechercher d'autres diagnostics. [33] Au champ visuel, un scotome central ou paracentral est retrouvé et des défauts controlatéraux sont présents dans les deux tiers des cas. Le fond d'œil peut objectiver un flou du bord nasal et une hyperhémie de la papille (33 % des cas), mais il est souvent normal au début, (le patient ne voit rien, le médecin non plus). La vision des couleurs est classiquement altérée avec une dyschromatopsie d'axe vert-rouge souvent précoce. L'atteinte peut être bilatérale, mais dans ces cas, l'atteinte du second œil débute habituellement après celle du premier. La récupération peut être complète ou laisser des séquelles. Elle est le plus souvent bonne et semble maximale en 2 mois en moyenne. Après 6 mois, le déficit visuel est souvent définitif. Après ce délai, 5 % environ des patients, traités ou non par corticoïdes, conservent une acuité visuelle inférieure à 4/10. L'IRM des nerfs optiques peut aider au diagnostic différentiel par rapport aux névrites optiques ischémiques. Après une NORB, les potentiels évoqués visuels sont altérés dans 95% des cas, ce qui permet un diagnostic rétrospectif d'une passé inaperçue. Le diagnostic

différentiel principal est la NORB idiopathique. Dans ce cas il n'y a pas de rechutes dans d'autres régions du SNC. On observe beaucoup plus rarement des NORB à rechutes, sans autre atteinte du SNC ;

2) Troubles oculomoteurs :

La diplopie est fréquente au cours de la SEP, elle touche jusqu'à 48% des malades [34] : La diplopie est souvent associée à une poussée. Elle peut persister après celle-ci. Elle peut être paroxystique, durant quelques secondes et se répéter irrégulièrement. Cette diplopie paroxystique, ou claudicante, peut être le premier symptôme. Les autres symptômes oculomoteurs sont un flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil, l'oscillopsie, bien plus rarement, le flutter oculaire ou l'opsoclonus. Ces symptômes sont parfois paroxystiques. Ils peuvent être liés à une paralysie isolée d'un nerf crânien, une paralysie de regard ou une anomalie des poursuites.

Une atteinte isolée d'un nerf crânien, au niveau de la portion fasciculaire du nerf ou de son noyau, est rapportée dans 10 à 20 % de certaines séries, mais elle serait en fait plus rare, un examen minutieux permettant de révéler des signes associés, comme un nystagmus. La SEP représenterait 2,7 % des causes d'atteinte isolée d'un nerf oculomoteur et il faut la rechercher en particulier chez un sujet jeune. Le nerf oculomoteur le plus fréquemment lésé est le VI, puis le III. L'atteinte isolée du IV semble exceptionnelle. Les anomalies du regard volontaire sont fréquentes. Elles incluent les anomalies du regard conjugué, soit des saccades volontaires, soit de la poursuite, qui sont souvent infracliniques. Les lésions de la bandelette longitudinale postérieure (BLP) sont responsables de l'ophtalmoplégie internucléaire antérieure (OIA), appelée, par Larmande, paralysie supranucléaire du droit interne. L'OIA n'est pas responsable de

diplopie dans le regard de face ; celle-ci apparaît dans le regard latéral et est liée à une paralysie incomplète de l'adduction, homolatérale à la lésion, associée à un nystagmus ataxique de l'autre œil en abduction. L'OIA peut cliniquement ne se traduire que par quelques secousses nystagmiques ataxiques et être vue par l'électro-oculographie qui révèle l'atteinte des saccades. Elle est souvent bilatérale quand la maladie évolue. La SEP est la principale cause d'OIA mais des accidents vasculaires cérébraux, des gliomes, ainsi que les antiépileptiques peuvent provoquer une OIA. Des troubles du regard vertical, plus rares, sont aussi attribués à l'atteinte de la BLP. [35 et 36, 37]

B) Manifestations motrices :

L'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la sclérose en plaques. A un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % des patients présentent une atteinte pyramidale et l'atteinte est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittentes avec séquelles. Plusieurs tableaux cliniques peuvent se rencontrer. Lors des phases progressives de la maladie, primaires et secondaires, la constitution insidieuse d'un déficit paraparétique est très fréquente. C'est le mode de début le plus habituel des formes progressives primaires. Il peut être précédé d'une véritable claudication intermittente médullaire : le patient ressent une faiblesse des membres inférieurs après quelques minutes de marche. Pendant longtemps, le déficit peut prédominer à un membre inférieur, mais des signes pyramidaux, sont retrouvés de façon bilatérale. L'évolution se fait vers une paraplégie spasmodique ou vers une tétraparésie. Plus rarement, l'atteinte monoparétique inférieure progressive se complètera par un déficit du membre supérieur homolatéral, réalisant une hémiplégie progressive. Au cours des formes rémittentes les tableaux

pyramidaux peuvent être plus variés. La constitution d'une paraparésie aiguë peut constituer la poussée inaugurale de la maladie, comme nous l'avons vu. Lors des poussées ultérieures, les déficits intéressent des combinaisons variées des quatre membres. Un même patient va souvent présenter le même type de déficit à l'occasion de poussées répétées, associé ou non à d'autres signes. Une claudication médullaire peut persister après régression de la poussée. La répétition des poussées pourra laisser un déficit pyramidal permanent s'enrichissant à chaque épisode qui, s'il s'associe aux signes cérébelleux, réalisera l'atteinte cérébello-spasmodique décrite par Charcot. Des troubles respiratoires liés au déficit moteur peuvent exceptionnellement aboutir au décès du patient. Les signes pyramidaux sans déficit sont très fréquents au début et le signe le plus précoce peut être l'abolition des réflexes cutanés abdominaux. La spasticité peut être associée au déficit à des degrés variables. Elle peut dominer la gêne fonctionnelle, que ce soit au stade de déficit monoparétique discret avec une marche fauchante, ou au stade paraparétique, avec des contractures fréquentes et douloureuses. L'atteinte pyramidale est responsable de l'hyperréflexie qui est le plus souvent présente, mais une aréflexie tendineuse a été notée dans certains cas de SEP. Elle pourrait être due à l'atteinte des cordons postérieurs. Une amyotrophie progressive des mains est également parfois observée dans certaines formes progressives évoluées. Une atteinte de la corne antérieure ou l'association à une atteinte périphérique ont été mises en cause dans quelques cas. [36]

C) Manifestations sensibles :

Ils sont très variés et fréquentes dès le début de la maladie. Les patients décrivent des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissements, de fourmillements, de marche sur du coton, sur des épines, sur des braises, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau, etc. La topographie peut être distale, aux pieds, aux mains ou de répartition médullaire avec un niveau supérieur variable, souvent thoracique. Les signes sensitifs objectifs peuvent fréquemment manquer. Les déficits sensitifs observés au cours de l'évolution de la SEP prédominent aux membres inférieurs, et affectent le plus souvent la pallesthésie, la graphesthésie, puis la discrimination épicritique.

Le signe de Lhermitte est un symptôme fréquent de paresthésies à type de décharge électrique ou de piqûres, déclenchées par la flexion du cou. Il s'observe en cas de lésion cervicale haute de toute origine, mais la SEP en est la cause la plus fréquente. Il surviendrait dans 40 % des cas à un moment ou un autre de l'évolution.

Les douleurs sont très fréquentes au cours de la SEP. La prévalence est variable selon les méthodologies utilisées allant de 29 à 55 %. Ces douleurs sont représentées pour moitié par des douleurs de type neuropathique. Les contractures et les douleurs lombaires sont également fréquentes. [36,38]

D) Manifestations cérébelleuses :

Moins fréquentes que les troubles pyramidaux lors de la poussée inaugurale, les troubles liés à une atteinte cérébelleuse eux sont très fréquemment associés à un stade évolué de la maladie, réalisant la marche cérébello-spasmodique. L'atteinte statique peut être responsable d'une ataxie à la marche. Une ataxie du tronc peut être notée de façon isolée. L'atteinte cinétique prédomine aux membres supérieurs ou y est plus facilement observée. Elle peut se caractériser par une dysmétrie, une adiadococinésie et une asynergie. Elle est fréquemment associée au tremblement cérébelleux. Le tremblement est en effet un signe majeur des atteintes cérébelleuses évoluées de la SEP. Ces patients, le plus souvent avec une forme progressive secondaire ou rémittente avec séquelles, présentent une ataxie sévère, avec parfois un tremblement axial en position debout, et une atteinte cinétique dominée par le tremblement d'intention, réalisant, dans les cas les plus sévères, des dyskinésies volitionnelles d'attitude, rendant tout geste balistique impossible. L'absence de tremblement de repos associé est bien connue depuis Charcot mais des cas associant tremblement de repos et d'attitude ont cependant été rapportés. Ce tableau est généralement complété par une dysarthrie cérébelleuse, caractérisée par une voix scandée, explosive, qui laisse parfois croire, à tort, que le patient est euphorique.

Des tableaux parkinsoniens ont été rapportés mais semblent le fait d'une association fortuite. La survenue de crises toniques hémicorporelles, décrite par Matthews, est très évocatrice de SEP, constituant le mouvement anormal le plus fréquent bien que rare dans l'absolu. La physiopathologie et le siège de la lésion restent l'objet de débats. Bien que des cas de dystonie non paroxystiques

associés à des lésions démyélinisantes des noyaux gris aient été rapportés, le lien avec la SEP n'est en revanche pas absolument certain. Des cas d'hémiballisme associé à une plaque du noyau sous- thalamique ont été rapportés. [36 et 39]

E) Manifestations vestibulaires :

Les vertiges vrais sont exceptionnellement révélateurs (0,5% des cas). En revanche, des signes d'instabilité d'origine vestibulaire sont plus fréquents. La surdité est exceptionnelle, (3,5% des cas) même si quelques cas associant surdité et acouphènes ont été rapportés. Dans ces cas, l'atteinte semble distale sur le VIII. [40, 41, 42]

• Troubles génitaux et sphinctériens :

Longtemps sous-estimés, les troubles vésicosphinctériens sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes de l'handicap dans la SEP. Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (85 %) responsable d'une incontinence dans deux tiers des cas, la pollakiurie (82 %), l'incontinence urinaire (63 %), la dysurie

(49 %), l'interruption du débit (43 %), une sensation de miction incomplète (34 %) et l'énurésie (14 %) qui surviennent à des degrés divers chez environ 75 % des patients. Outre la gêne fonctionnelle, ces troubles exposent au risque d'infections urinaires répétées, favorisées parfois par les traitements immunosuppresseurs, et de retentissement sur le haut appareil. Amarenco et al rapportent 37 % de complications bénignes (infections, diverticules) et 19 % de complications graves (hydronéphrose, pyélonéphrites). Dans des populations moins sélectionnées, l'incidence des complications du haut appareil semble en

fait assez faible. Ces troubles sont liés à une hyperréflexie du détrusor, par perte des contrôles inhibiteurs spinaux sur les voies sacrées parasympathiques, et/ou une vidange incomplète de la vessie, par contraction insuffisante du détrusor et/ou dyssynergie vésicosphinctérienne. La contraction insuffisante du détrusor est la conséquence directe de l'atteinte spinale. La synergie vésicosphinctérienne dépend de centres régulateurs protubérantiels et l'interruption des voies entre ce centre et la moelle sacrée peut provoquer une dyssynergie. L'hyperréflexie sphinctérienne peut être liée à l'atteinte pyramidale. Les explorations urodynamiques permettent de mettre en évidence l'hyperréflexie du détrusor et/ou la dyssynergie vésicosphinctérienne. La mesure du résidu postmictionnel est un moyen simple d'apprécier la vidange vésicale. Les plaintes urinaires sont significativement associées à la durée de la maladie et au handicap, de même que l'existence d'une hyperactivité du détrusor ou d'une dyssynergie vésicosphinctérienne, alors que l'hypoactivité du détrusor ne l'est pas. Les troubles de l'évacuation rectale et la constipation sont fréquemment associés aux troubles urinaires dans le cadre des formes spinales. L'incontinence fécale a été rapportée dans 29 % d'une série non sélectionnée et la constipation dans 51 %.

Les troubles sexuels sont également très fréquents, jusqu'à 82 % chez l'homme et 52 % chez la femme dans la même étude. Les troubles de l'érection sont associés aux troubles urinaires et à une atteinte pyramidale des membres inférieurs. Ces troubles sont liés à l'atteinte spinale, mais la part des phénomènes psychiques peut être importante. Chez la femme, les plaintes les plus fréquentes sont représentées par la perte de la libido, une diminution de la lubrification vaginale, une insensibilité locale et l'absence d'orgasme. [36,43, 44, 45]

F) Troubles intellectuels :

Les troubles cognitifs sont plus en plus pris en charge dans la SEP. Ils affectent la qualité de vie et exposent à une perte d'emploi au cours des premières années de la maladie. Pour les détecter plus facilement, un groupe d'expert propose une batterie très courte BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS). Ces troubles intéressent l'attention, la mémoire, le raisonnement, le maniement des concepts, l'abstraction, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions visuo-spatiales et le transfert inter-hémisphérique. Les troubles mnésiques touchent principalement le stockage, mais aussi le rappel différé. Les troubles cognitifs seraient plus fréquents dans les phases avancées de la maladie. La pratique de tests adaptés permet de détecter des anomalies des fonctions cognitives chez la majorité des patients dès le début de la maladie sans que cela n'ait de traduction clinique significative. Quelques études ont été consacrées aux formes progressives de SEP mais sans faire la distinction entre les différentes formes progressives, ce qui en rend l'analyse difficile. L'étude européenne MAGNIMS [46] a étudié une population de patients ayant une forme progressive primaire ou transitionnelle. Une atteinte cognitive significative, définie par l'obtention de scores inférieurs à la normale pour trois tests, était observée chez près de 30 % des sujets. Les tests les plus fréquemment anormaux concernaient l'attention, la concentration, et le raisonnement.

Une corrélation modérée mais significative a été établie dans diverses études avec certaines variables morphologiques mesurées sur l'IRM, la charge lésionnelle, l'atrophie calleuse et le volume cérébral. L'implication d'une atteinte cérébrale plus diffuse à type de perte axonale, source de déconnection

dans la genèse de ces troubles, a été évoquée. L'utilisation des histogrammes de transfert de magnétisation, qui permet d'apprécier l'atteinte tissulaire au sein et en dehors des lésions macroscopiques a permis de montrer que l'atteinte cognitive de différentes formes de SEP dépendait à la fois de ces lésions multifocales et de l'atteinte diffuse de la substance blanche d'apparence normale (SBAN).

La dépression est très fréquente au cours de la SEP. Elle est souvent modérée à sévère, caractérisée plus par l'irritabilité et l'inquiétude que l'autodépréciation et la perte d'intérêt. Les taux de suicides sont supérieurs à ceux de la population générale. Les troubles affectifs bipolaires sont plus fréquents dans la SEP. Ces troubles peuvent précéder le début de la SEP. L'euphorie décrite classiquement dans la SEP est caractérisée par un état permanent d'optimisme et de satisfaction malgré un état d'invalidité dont le patient est conscient. Parmi les autres troubles, signalons le rire ou pleur pathologiques. [47]

G) Autres :

✓ **Névralgie du trijumeau :**

La névralgie du trijumeau peut survenir au cours d'une SEP et parfois être révélatrice: 2 à 3 % des cas de névralgies du V sont liés à une SEP et près de 2% des SEP ont une névralgie du V. Le risque est très supérieur à celui de la population générale. Elle est alors souvent indiscernable d'une névralgie essentielle, tout au moins au début, sauf par son âge de survenue, plus jeune, et son caractère bilatéral dans 14 % des cas. L'IRM permet de faire la différence si elle montre le conflit vasculo-nerveux (ce dernier est retrouvé dans une névralgie essentielle). La réponse à la thérapeutique est proche de celle des formes idiopathiques. L'atteinte faciale de type périphérique n'est pas rare, inaugurale dans 4,8 % des cas et survenant dans 10 % des cas au cours de l'évolution. [48]

✓ **Fatigue ++ :**

Il n'y a pas de définition universellement acceptée de la fatigue dans la SEP. Le multiple sclerosis council for clinical practice guidelines et les paralyzed veterans of America, a retenu la définition suivante: « Un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale qui est perçu par l'individu ou l'aidant comme interférant avec les activités usuelles et désirables ». Deux types ont été définis : la fatigue aiguë apparue depuis moins de six semaines et la fatigue chronique persistante, qui est présente plus de 50 % du temps depuis plus de six semaines. Les résultats des diverses études sont contradictoires quant à l'indépendance de ce symptôme par rapport au handicap, à la forme clinique et à la dépression. Ces résultats contradictoires sont en grande partie dus à des difficultés méthodologiques. La fatigue liée à la SEP, contrairement à la fatigue des sujets

normaux, retentit notablement sur les activités quotidiennes. Sa physiopathologie est mal connue. Des troubles de la conduction des fibres nerveuses myélinisées, une diminution du métabolisme oxydatif musculaire, des facteurs psychiques, un déconditionnement à l'effort, l'influence des troubles du sommeil et une libération de cytokines pro-inflammatoires ont été évoqués. La fatigue peut être le premier symptôme ressenti par le patient avant le diagnostic de SEP. Plusieurs enquêtes de prévalence ont montré que la fatigue est le symptôme rapporté par le plus grand nombre de patients (entre 70 et 90 %) [49 et 50].

La SEP peut débiter dans de rares cas par un début d'allure pseudovasculaire. Le tableau s'installe brusquement par une hémiparésie ou une hémiplégie. Des rares cas d'aphasie ont été observés. Parfois le tableau est limité à des symptômes isolés : paresthésies, troubles sphinctériens.

H) Situation particulière : Sclérose en plaques et grossesse

L'influence de la grossesse sur la SEP a longtemps été sujette à controverse. Jusqu'à la publication des résultats de l'étude PRIMS [51], en 1998, il a été déconseillé aux femmes atteintes de SEP d'avoir des enfants, du fait de l'aggravation de la maladie au cours de la grossesse, mais surtout juste après l'accouchement. Depuis, PRIMS, première étude rétrospective de grande ampleur, a apporté une réponse épidémiologique solide sur les interactions entre sep et grossesse.

1) Influence de la grossesse sur la SEP :

Plus de 250 femmes ont été suivies dans les 12 pays européens au cours de leur grossesse et les deux premières années suivant leur accouchement. Les conclusions principales sont que la fréquence des poussées diminue pendant la grossesse, surtout au troisième trimestre, mais augmente dans les trois premiers mois du post-partum, une femme sur trois présente une poussée à cette période, pour rejoindre ensuite le taux qui existait avant la grossesse. [52] Cependant, en moyenne, la fréquence de poussées de l'année grossesse (9mois de grossesse et 3mois de post-partum) est similaire à celle des deux années précédant la grossesse, et les poussées survenant à cette période ne sont pas plus sévères qu'à n'importe quel autre moment de la vie. Ces poussées peuvent être traitées, si nécessaire, par corticoïdes à forte dose par voie intra-veineuse, pendant la grossesse mais aussi si la femme allaite, à condition de tirer le lait pendant la durée de la perfusion et dans les 4 à 6heures qui suivent. Il n'y a pas de modification de l'évolution du handicap à l'occasion de la grossesse [53]. A plus long terme, une étude semble même suggérer que les enfants après le diagnostic de la SEP ont un meilleur pronostic que celles qui n'ont pas d'enfants ou n'en

ont eu qu'avant le diagnostic. Cette étude est cependant difficile à interpréter, car le choix d'avoir un enfant après le diagnostic est dépendant de la sévérité évolutive de la maladie. Quoi qu'il en soit, elle permet de rassurer sur l'absence d'impact négatif de la maternité.

2) Influence de la SEP sur la grossesse :

Le suivi de la grossesse et le déroulement de l'accouchement chez une femme atteinte de SEP ne sont pas différents des autres. La décision d'un accouchement par voie basse ou césarienne est obstétricale. Seule une spasticité importante, entraînant une adduction gênante des membres inférieurs, pourrait faire conseiller plutôt la césarienne. Certaines études retrouvent un risque légèrement plus important de retard de croissance intra-utérin. D'autres sont au contraire rassurantes, notamment aux sujets du risque de complications obstétricales et du poids de naissance du bébé [54]. En conclusion, il faut surtout retenir que la grossesse chez une femme atteinte de SEP est normale.

Certains traitements sont strictement contre indiqués : car tératogènes (surtout les immunosuppresseurs) :

- ❖ Mitoxantrone.
- ❖ Cyclophosphamide.
- ❖ Méthotrexate.
- ❖ Mycophénolate mofétil.

D'autres médicaments sont autorisés :

- ❖ Interférons bêta.
- ❖ Azathioprine.
- ❖ Acétate de glatiramère.

Tous étaient initialement contre-indiqués au cours de la grossesse en raison des données initiales insuffisantes, mais les données des registres de suivi des femmes exposées ont permis une modification des pratiques. Pour les interférons beta, l'AMM a été modifiée après quelques années de commercialisation, et autorise, après discussion du rapport bénéfices / risques, en cas de maladie active, à poursuivre le traitement. En revanche, l'instauration d'un traitement au cours de la grossesse reste contre indiquée.

Le cas du natalizumab dans la SEP. Curieusement, le résumé des caractéristiques du produit ne mentionne pas de contre-indication, alors même que l'absence de données pertinentes est soulignée. Pour ces nouveaux traitements, la prudence suggère donc d'application les mêmes précautions que pour les médicaments interdits.

L'allaitement n'est pas contre-indiqué. Certains auteurs considèrent même que l'allaitement exclusif aurait un effet protecteur sur les poussées. [55]

VII. EXPLORATIONS PARA CLINIQUES :

A) Neuroimagerie :

Le diagnostic et le suivi radiologique des patients atteints de SEP, nécessite un protocole d'acquisition en imagerie par résonance magnétique (IRM) standardisé et reproductible, en adéquation avec les recommandations internationales.

L'existence d'hypersignaux sur les séquences T2 ou FLAIR (Fast fluid attenuated inversion recovery) représente une anomalie très sensible lors de la SEP, mais ce signe n'est pas spécifique d'un mécanisme physiopathologique démyélinisant.

L'atrophie cérébrale est un mécanisme mis en jeu très tôt dans la SEP.

1) Imagerie par résonance magnétique conventionnelle :

L'imagerie par résonance magnétique conventionnelle (IRMc) joue un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de la SEP, aussi bien pour le diagnostic, de part sa capacité à montrer les lésions du SNC, que pour le pronostic, le suivi de l'évolution naturelle ou l'évaluation de l'impact de nouveaux médicaments. L'IRMc permet en effet d'obtenir des images de bonne résolution et de bonne qualité, en particulier, les images pondérées en T2 et FLAIR qui sont des images pondérées en T2 avec suppression du liquide céphalo-rachidien (LCR), permettant de visualiser les lésions de sclérose, de démyélinisation, d'œdème et de gliose réactionnelle. De plus, le rehaussement du signal de certaines plaques après l'injection de produit de contraste atteste de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et permet de détecter les stades inflammatoires de la maladie souvent associés à des périodes d'installation ou de progression du handicap.

a) **Protocole recommandé :**

Le rôle central de l'IRM dans la SEP explique la nécessité d'un protocole d'acquisition standardisée et reproductible. Des recommandations ont été proposées dans ce sens. [56] Elles visent à uniformiser les pratiques et adapter les techniques d'acquisition à la physiopathologie de l'affection .il est recommandé d'utiliser un champ magnétique d'au moins **1,5 Tesla** et de réaliser les séquences suivantes :

- T2 fast spin echo (FSE) en coupes axiales jointives de 3mm d'épaisseur ou moins, suivant le plan bicalleux ;
- Fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) en coupes axiales et sagittales ;
- Echo de spin pondérée T1 précédée 5min après injection d'une dose standard de 0,1mmol /kg de gadolinium (l'insuffisance rénale sévère contre indique l'injection de gadolinium du fait du risque majeur de fibrose systémique).

L'IRM de la moelle épinière est indiquée en cas de symptômes médullaires inauguraux ou si les résultats de l'IRM encéphalique sont équivoques par rapport au diagnostic de la SEP. L'injection de gadolinium n'est pas systématique, elle est recommandée uniquement si l'IRM médullaire est réalisée à distance d'une IRM cérébrale injectée. Deux plans de l'espace (sagittal et axial) doivent être étudiés. Les coupes doivent être jointives et ne pas dépasser 3mm d'épaisseur.

Une IRM de suivi n'est pas systématique mais peut être indiquée en cas d'aggravation non expliquée, de nécessité de réévaluer la charge lésionnelle avant l'initiation d'un nouveau traitement ou en cas de suspicion de pathologie

secondaire / intercurrente. Si une telle IRM est indiquée, elle doit être obtenue suivant un protocole identique afin de permettre une lecture comparative avec les examens antérieurs.

b) Lésions en hypersignal T2 :

Les séquences pondérées T2 ou FLAIR sont très sensibles aux plaques qui apparaissent sous forme de zones d'hypersignal. Ces hypersignaux ne sont pas spécifiques d'un mécanisme pathologique et traduisent un ensemble d'inflammation, œdème, démyélinisation, perte axonale et gliose. [57]

A l'étage sus-tentorial, ces lésions sont périventriculaires, sous corticales et juxtacorticales, elles sont classiquement ovoïdes, orientées perpendiculairement par rapport au grand axe des ventricules latéraux et touchent fréquemment le bord inférieur du corps calleux. Sur les séquences T2 il est parfois difficile de distinguer certaines lésions périventriculaires ou juxtacorticales du LCR adjacent, lui aussi hyper intense. Sont alors préférées les séquences FLAIR où le signal du liquide est supprimé.

Plus visibles sur les images pondérées T2 que FLAIR, les lésions sous-tentorielles touchent préférentiellement les pédoncules cérébelleux, le plancher du V4 et la protubérance. Les lésions corticales sont d'identification plus récente dans la SEP : On distingue les lésions focales intra-corticales, les lésions cortico-sous-corticales et les lésions sous piales. Les séquences FLAIR et plus récemment en double inversion récupération (DIR) permettent de visualiser certaines lésions corticales pures et cortico-sous-corticales, mais aucune séquence ne permet de visualiser à ce jour les lésions sous-piales. [58]

c) Les lésions en hyposignal T1 :

Un nombre variable (10 -20%) de lésions hyperintense en T2 est aussi visible sous forme d'un hyposignal en séquences pondérée T1. Les zones en hyposignal modérées ne persistent pas au cours de l'évolution de la maladie. Ils seraient en rapport avec un œdème réversible ou une démyélinisation partielle, tandis que les hyposignaux persistants, dont le signal est proche de celui du liquide cébrospinal appelés « trous noirs » traduisant une destruction tissulaire avec perte axonale permanente. [59]

d) Prise de contraste pathologique :

L'injection intraveineuse de produit de contraste paramagnétique (gadolinium) lors de l'imagerie en séquence conventionnelle T1, permet de détecter des zones de rupture de la barrière hémato-encéphalique secondaire à l'inflammation et ainsi de visualiser les lésions actives. Certaines des lésions, les plus récentes (moins de 3 semaines en moyenne, moins de 3 mois dans tout les cas) sont donc rehaussées par le gadolinium tandis que les lésions plus anciennes ne le sont pas. La durée de la prise de contraste est d'autant plus importante que la plaque est volumineuse et que l'examen est réaliser a haut champ.

e) Lésions de la moelle épinière :

Bien que n'étant pas encore aussi développée que l'imagerie cérébrale, l'IRM médullaire a connu d'importants progrès ces dix dernières années. Les séquences les plus performantes à ce niveau sont les séquences pondérées T2 qui permettent de mettre en évidence des zones d'hypersignal chez 70% des patients. Ces lésions se situent plus fréquemment à l'étage cervical, s'étendent en hauteur sur moins de deux segments rachidiens et sont asymétriques sur les coupes axiales. Un élargissement médullaire segmentaire peut être noté en phase aigue ainsi qu'une prise de contraste.

f) Atrophie :

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour mesurer le volume cérébral à partir d'images IRM et le segmenter en différents compartiments : substance grise, substance blanche et liquide céphalorachidien. Ceci a permis de montrer que l'atrophie cérébrale était un mécanisme mis en jeu très tôt dans la SEP. Cette atrophie touche conjointement la substance blanche et la substance grise corticale et sous corticale : Alors que la progression de l'atrophie de la substance blanche semble continue tout le long de la maladie, l'atrophie de la substance grise semble progresser d'autant plus que la maladie est évoluée. [60]

La mesure de l'atrophie médullaire devient possible avec l'avènement de nouvelles techniques de traitement d'image. Notable dans les formes progressives de la maladie, elle peut néanmoins être notée dès les premières années [61], surtout chez les patients ayant une charge lésionnelle médullaire importante. Elle est alors souvent segmentaire, donnant à la moelle un calibre irrégulier.

g) Critères IRM diagnostiques de la SEP :

Des anomalies de la SB pouvant apparaître sur les images d'IRM dans diverses pathologies et chez des sujets sains, des critères ont été mis en place afin de classer les examens IRM comme suggestifs de SEP ou non. En 2001, un groupe d'experts présidé par McDonald (McDonald et al, 2001) a défini les critères diagnostiques de la SEP pour démontrer la dissémination spatiale. La dissémination temporelle peut être prouvée par IRM en identifiant l'apparition de nouvelles lésions au moins trois mois après le premier symptôme clinique isolé.

Cependant, les critères de McDonald de 2001 ont provoqué certaines critiques et controverses [62], [63]. Pour résoudre ces problèmes, un groupe d'experts s'est réuni à Amsterdam en mars 2005 afin de redéfinir les critères de McDonald de 2001 et de recommander les modifications appropriées.

Ainsi, les nouveaux critères de diagnostic ont été présentés par McDonald en 2005, [64, 65 et 66] et Swanton et al. en 2006. Leur sensibilité est de 75% et leur spécificité est de 83 %.

Tableau 2: Critères IRM de dissémination spatiale et temporelle.

Critères IRM d'une dissémination spatiale (Barkhof) 3 des 4 items suivants :

Une lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions T2

Au moins une lésion sous-tentorielle

Au moins une lésion sous-corticale

Au moins 3 lésions périventriculaires

Critères IRM d'une dissémination temporelle :

Détection d'une lésion rehaussée par le gadolinium au moins 3 mois après le début des symptômes

(si elle ne correspond pas aux signes cliniques)

Détection d'une nouvelle lésion T2 si elle apparaît après une première IRM pratiquée au moins 30 jours après le début des symptômes cliniques

h) Diagnostic différentiel :

Une attention particulière doit être portée aux lésions visibles à l'IRM car les pathologies qui provoquent des modifications du signal dans la SB sont nombreuses. Heureusement, les anomalies associées aux pathologies différentes de la SEP sont généralement très différentes.

Les principales pistes suivantes sont à considérer pour un diagnostic différentiel :

- Le vieillissement : des zones de signal hyperintense apparaissent en pondération T2 lors du vieillissement (Fazekas et al, 1988). [67]
- Les lésions cérébrales vasculaires ischémiques de nature lacunaire
- Les maladies infectieuses : quelques patients atteints par exemple de la maladie de Lyme peuvent montrer des lésions similaires à la SEP.
- Les maladies inflammatoires (vascularites): la neurosarcoïdose, le syndrome de Gougerot... peuvent également être associée à de multiples lésions visibles dans le SNC.
- Les leukodystrophies : ces maladies démyélinisantes induisent des lésions de type SEP dans le SNC (Keegan et al., 2008). [68]
- Les tumeurs : certaines tumeurs cérébrales telles que le gliome, le lymphome ou les métastases cérébrales peuvent être visualisées comme des aires de signal hyperintense que l'on ne peut distinguer des zones de démyélinisation (Fazekas et al, 1999). [69]

i) L'IRM comme outil prédictif pronostique :

L'IRM est utilisée en routine par les neurologues pour établir le diagnostic de la SEP. Son intérêt pour prévoir le pronostic à moyen et long terme est moins évident. Prédire une poussée dans l'année et prévoir un handicap à 10 ou 15 ans constituent pourtant un déficit essentiel pour établir la meilleure stratégie thérapeutique. La coexistence de mécanismes physiopathologiques différents (inflammation, dégénérescence axonale), la grande variation d'un individu à l'autre de l'activité inflammatoire dégénérative de la maladie, la plus grande sensibilité de l'IRM par rapport à la clinique pour détecter l'activité de la SEP expliquent le modeste apport de l'IRM dans l'établissement d'un pronostic. La meilleure expression de cette difficulté est l'absence de recommandations « officielles » établies pour l'utilisation de l'IRM dans le suivi de l'évolution. Pourtant, les grandes cohortes prospectives et les essais thérapeutiques ont permis, avec l'IRM conventionnelle, de mettre en évidence des données concordantes et reproductibles sur le rôle de l'imagerie dans la prédiction du pronostic, au moins au niveau de groupe de malades.

La présence d'une lésion rehaussée par le gadolinium est un élément prédictif de la survenue d'une nouvelle poussée dans les 6 mois [70].

A un instant donné, il est impossible d'établir une corrélation entre l'handicap physique (mesuré par l'EDSS) de façon fiable et les paramètres IRM [71]. L'évolution de la charge lésionnelle T2 dans les 5 premières années après un premier événement démyélinisant semble prédictive de la sévérité qui handicap à 20 ans et le passage en forme secondairement progressive. [72]

La mesure de l'atrophie cérébrale sur les deux premières années semble corrélée au score EDSS 8 ans après. [73]

Lors d'un premier événement démyélinisant, l'IRM constitue le meilleur marqueur prédictif du risque de conversion en SEP cliniquement certaine. La moitié des patients qui affichent une dissémination spatiale à l'IRM lors du premier événement présenteront une deuxième poussée dans les deux ans (seul un malade sur 10 si l'IRM est normale) (74). La prescription des immunomodulateurs dès le premier événement démyélinisant est donc recommandé sitôt s'il existe un haut risque de conversion en SEP cliniquement certaine.

L'utilisation en pratique quotidienne de l'IRM dans le suivi d'un malade traité n'est pas standardisée. Est vrai qu'il n'existe pas de définition précise de l'efficacité et de l'échec thérapeutique. Pourtant, l'IRM peut guider le neurologue dans sa stratégie thérapeutique.

L'augmentation de la charge lésionnelle T2 ou la survenue de lésion rehaussée par le gadolinium lors de la première année suivant l'introduction d'un traitement immunomodulateur sont prédictives de la réponse au traitement sur 5 ans. [75]

Lors d'un échec thérapeutique clinique défini par la survenue de poussée ou une augmentation de l'handicap, les paramètres IRM d'activité de la maladie sont utilisés pour la prescription d'immunosuppresseurs puissants (mitoxantrone, natalizumab).

A l'opposé, l'association d'absence d'activité clinique (poussée, progression du handicap) et IRM (pas de nouvelles lésions T2, pas de lésion rehaussées par le gadolinium) pourrait définir la référence de la bonne réponse thérapeutique. Sur 2 ans, 64% des patients sous natalizumab sont dans cette situation contre seulement 40% dans le groupe placebo. [76]

2) Apport des nouvelles séquences et techniques :

L'IRMc a d'emblée pris une place importante dans le domaine de la SEP, à la fois dans le cadre du diagnostic et du suivi des patients, mais aussi concernant l'approche des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie ainsi que dans l'évaluation des nouvelles thérapeutiques. Toutefois, les données issues de l'IRMc ont montré leurs limites tant pour approcher de façon précise les différents facteurs impliqués dans la maladie (inflammation, démyélinisation, atteinte axonale), que concernant les rapports entre les anomalies IRM identifiées et les marqueurs d'évolution clinique [77], [78]. Ces insuffisances pourraient être en rapport, en partie avec le fait que les séquences conventionnelles permettent principalement d'évaluer soit le caractère inflammatoire focal de l'affection, soit la destruction tissulaire focale ou globale, ne reflétant que de façon insuffisante les différents processus physiopathologiques mis en jeu dans la maladie [79]. D'autre part, et bien que la conception qui consiste à appréhender la SEP comme une affection focale intéressant des territoires multiples du SNC prévaut encore, en partie argumentée par l'évolution lésionnelle identifiée en IRMc, l'hypothèse selon laquelle cette affection pourrait être en rapport avec une atteinte d'emblée diffuse et non visible par IRMc repose sur des données récentes issues à la fois de travaux histopathologiques et d'approches IRM non conventionnelles [80], [81]. Les techniques d'IRM non conventionnelles représentent un des éléments importants d'une meilleure approche in vivo des mécanismes physiopathologiques impliqués au stade précoce de la maladie, stade où les données histopathologiques font défaut, permettant notamment la réalisation d'études longitudinales [82]. Ces nouvelles techniques IRM basées sur la

pondération du signal soit par le mouvement des molécules d'eau (imagerie de **diffusion** [ID]), soit par l'organisation architecturale moléculaire (imagerie de transfert d'aimantation [ITA]), soit par les modifications biochimiques (**spectroscopie** de RMN [SRM]) ont donc permis de mieux appréhender les différents types d'atteintes tissulaires, globale et focale, intéressant à la fois SB et SG. De la même façon, il a été mis en évidence à partir de **l'IRM fonctionnelle** (IRMf), notamment au stade précoce de la maladie, qu'il existerait des processus de réorganisation fonctionnelle compensatoire permettant dans une certaine mesure de limiter l'impact de l'atteinte lésionnelle [83].

B) Liquide céphalorachidien :

Les critères de McDonald révisés en 2005 font envisager l'étude du LCR lorsque l'évolution de l'IRM n'était pas suffisante pour affirmer une dissémination spatiale de la maladie après un premier épisode démyélinisant évocateur (syndrome cliniquement isolé [SCI]). Lorsque la dissémination spatio-temporelle était constatée cliniquement et/ou radiologiquement, la PL n'est pas jugée nécessaire pour retenir le diagnostic de la SEP. La révision des critères diagnostiques de McDonald en 2010 ne retient même plus l'analyse du LCR pour concourir au diagnostic de SEP dans les SCI typiques ou les SEP cliniquement définies. En revanche, elle garde une place diagnostique importante pour la SEP primaire progressive et dans les tableaux de SCI non typiques. [84]

La protéinorrhachie est classiquement normale ou modérément augmentée dans la SEP. L'anomalie la plus caractéristique et la plus évocatrice est une synthèse intrathécale d'immunoglobuline G, retrouvée chez 90% des patients ayant une SEP, sous forme de bandes oligoclonales (BOC). Cette synthèse intrathécale peut manquer au début et apparaître à la suite. Cependant la présence de BOC peut être se retrouver dans d'autres pathologies : neuroborréliose, Syndrome de Guillain Barré, vascularites (lupus, maladie de Behçet) ...La cytologie est modérément élevée dans le LCR, à prédominance lymphocytaire. Une cytologie dépassant 50 éléments/mm³ doit toujours conduire à reconsidérer le diagnostic de SEP.

C) Electrophysiologie :

L'IRM a supplanté les potentiels évoqués dans la recherche d'une dissémination des lésions dans l'espace. Ils peuvent être utiles quand la réalité de l'atteinte d'une voie de conduction n'est pas établie par la clinique. Les potentiels évoqués visuels (PEV) permettent d'objectiver l'atteinte du nerf optique quand il existe une latence allongée de l'onde P100. Leur étude est utile dans les formes progressives primaires quand l'IRM n'est pas suffisante pour établir le diagnostic. Les autres potentiels évoqués ont moins d'intérêt (car non spécifiques) sauf en cas de doute sur l'organicité des symptômes.

VIII. CRITÈRES DE DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de la SEP repose sur un faisceau d'argument, dont aucun pris individuellement, n'est spécifique à lui seul. Il est fondé sur la mise en évidence d'une dissémination des 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 diagnostic. L'âge de survenue est également un élément important qui oriente le diagnostic. Les critères du diagnostic retenus par consensus sont ceux de McDonald et al révisés en 2005. Le diagnostic de la SEP peut être dorénavant posé dès la première poussée neurologique de la maladie si les critères IRM ou /et les potentiels évoqués visuels sont remplis.

Pour affirmer le diagnostic de la SEP, il faut mettre en évidence l'existence de multiples atteintes apparues à distance les unes des autres dans le temps et dans l'espace. Il faut également que l'examen neurologique ait montré une fois au moins des anomalies significatives d'une atteinte du système nerveux central et qu'un bilan minimum et un interrogatoire précis aient éliminé une autre cause.

❖ **Critères de Mac Donald en 2001 :**

Les Critères diagnostiques de Mac Donald en 2001 reposent sur la mise en évidence d'une inflammation chronique du SNC et de sa dissémination dans le temps et dans l'espace, ceci en se basant à la fois sur les données cliniques, IRM, du LCR et des potentiels évoqués.

❖ **Critères de McDonald et al révisés en 2005 :**

Les critères ont été révisés et simplifiés; les principales modifications sont les suivantes :

- ✓ Concernant le critère de dissémination spatiale : la modification principale concerne la place de la lésion médullaire, celle-ci peut remplacer une lésion infratentorielle,

- ✓ Concernant le critère de dissémination temporelle : celui-ci est obtenu s'il existe une nouvelle lésion T2 (qui apparaît à tout moment par rapport à une IRM de référence faite au moins 30 jours après le premier événement clinique) ou s'il existe une nouvelle prise de gadolinium sur une IRM à plus de 3 mois de début du premier événement clinique.

Critères McDonald et al révisés en 2005 apparaissent plus sensibles car ils acceptent le diagnostic malgré un LCR normal à condition d'avoir des critères d'IRM très suggestifs.

La place du LCR dans le diagnostic de SEP-progressives primaires est moins importante : le diagnostic pouvant être posé avec un LCR tout à fait normal.

Tableau 3: Critères diagnostiques de Mac Donald révisés en 2005.

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires au diagnostic
≥2 poussées; ≥2 lésions cliniques	Aucune
≥2 poussées; 1 lésion clinique	Dissémination spatiale démontrée par IRM ou 2 lésions IRM et LCR positif ou attendre une nouvelle poussée dans un site différent
1 poussée; ≥2 lésions cliniques	Dissémination temporelle démontrée par IRM ou deuxième poussée
1 poussée; 1 lésion clinique (Syndrome cliniquement isolé)	Dissémination spatiale démontrée par IRM ou 2 lésions IRM et LCR positif et Dissémination temporelle démontrée par IRM ou deuxième poussée
Progression insidieuse évocatrice de SEP	Progression clinique sur au moins 1 an + deux des 3 items suivants: ≥9 lésions cérébrales T2 ou 4-8 lésions cérébrales t PEV anormaux ou 2 lésions médullaires focales + LCR positif

✓ **Critères de Swanton et al 2006 :**

En 2006, Swanton et al [65] ont proposé des critères simplifiés selon lesquels la dissémination spatiale est prouvée par la détection d'une lésion en hypersignal T2 évocatrice dans au moins 2 des 4 localisations suivantes : juxtacorticale, périventriculaire, sous tentorielle et médullaire. La dissémination temporelle requiert quant à elle la présence d'une nouvelle lésion T2 sur une IRM à distance quel que soit le délai entre la première imagerie et l'événement clinique. Comparés aux critères de McDonald et al, dans une étude multicentrique rétrospective, ces nouveaux critères ont une spécificité identique pour le diagnostic de sclérose en plaques certaine, mais une meilleure sensibilité et ne nécessitent pas de prise de contraste pathologique.

✓ **Critères diagnostiques 2011 :**

Outre l'arrivée de nouveaux traitements, l'année 2011 a vu la modification des critères diagnostiques de la sclérose en plaques (SEP). Ces critères disent que, concernant la dissémination spatiale, le nombre de 9 lésions n'est plus requis : 2 suffisent. Elles sont retenues sur la séquence FLAIR, et la confirmation du T2 n'est plus obligatoire. Leur taille doit être supérieure à 3 mm. La sensibilité de ces nouveaux critères est de 71,8%, leur spécificité est de 87%. On ce qui concerne la dissémination temporelle, elle peut être retenue sur la même IRM. En effet, la mise en évidence sur cette même IRM d'une lésion cliniquement asymptomatique, rehaussée par l'injection de gadolinium, permet de retenir le diagnostic de dissémination temporelle. Dans le cas inverse, un contrôle à distance de l'IRM est nécessaire afin de mettre en évidence une nouvelle lésion ou une lésion rehaussée par le gadolinium, sans que le délai pour réaliser l'IRM de contrôle ne soit pas précisé. [85]

IX. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Le diagnostic de SEP doit être remis en cause chaque fois qu'il existe des signes cliniques ou paracliniques inhabituels (drapeaux rouges), parmi lesquels on peut citer :

- Age < 15 ans ou > 59ans.
- ATCD de cas similaire dans la famille (2 cas ou plus).
- Evolution lente ou début fulminant.
- Signes cliniques atypiques : céphalées, crise épileptique, troubles cognitifs précoces, signes extrapyramidaux...
- Au niveau du LCR, Lymphocytose > 50 éléments / ml.
- IRM : IRM cérébrale normale ou présence de lésions étendues de la substance blanche, atteinte de la substance grise, plus de 2 segments sur l'IRM médullaire.

Dans ces situations, un bilan étiologique exhaustif doit être réalisé.

- Recherche d'un syndrome inflammatoire biologique : NFS, VS, CRP, EPP.
- Sérologies VDRL, TPHA, Borréliose, HIV, HTLV I.
- Dosage vit B12, folates.
- Anticorps anti DNA natifs, ANCA.
- Biopsie des glandes salivaires accessoires, test de Schirmer.
- Examen ophtalmologiques avec fond d'œil et lampe à fente.
- Acides gras à longues chaîne.

Dans notre contexte, le neuro-Behçet pose le plus de problème diagnostiques, d'où la nécessité de rechercher toujours la présence d'une aptose bipolaire et d'une uvéite. Cependant, les lésions cérébrales habituellement retrouvées à l'IRM dans le neuroBehçet sont différentes de celles de la SEP. Elles siègent le plus souvent dans la région mésencéphalodiencéphalique.[86]

Autres maladies démyélinisantes du SNC :

- Encéphalomyélite multiphasique.
- Neuromyéélite optique de Devic.

Affections néoplasique de parois :

- Méningiome.
- Cavernome.
- Fistule durale artério-veineuse.
- Lymphome.
- Ependymome.
- Gliome.

X. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Evolution :

L'évolution clinique de la SEP n'est pas homogène. Une poussée est caractérisée par l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants pendant au moins 24 heures. Un intervalle d'au moins un mois est requis entre le début de deux poussées pour retenir deux événements distincts. Les symptômes s'installent le plus souvent en quelques heures avec une phase de plateau de durée variable. La récupération peut être complète ou partielle avec quelques séquelles. Quatre formes différentes d'évolution sont recensées (figure 6) :

- La SEP rémittente récurrente (RR) est la forme la plus largement observée. Elle évolue par poussées dont la fréquence et l'évolution sont imprévisibles.
- La SEP secondairement progressive, dans laquelle, après une phase initialement rémittente, est observée une progression avec ou sans poussée, suivie alors de rémissions minimales et de plateaux.
- La SEP progressive primaire est caractérisée par une aggravation lente et progressive mais dans laquelle des fluctuations minimales et des phases de plateau peuvent s'observer.
- La SEP progressive rémittente se caractérise dès le début par une progression avec de vraies poussées superposées.

Les formes rémittentes représentent 80 % des cas et environ un tiers d'entre elles restent rémittentes pures. Le nombre de poussées n'a pas de valeur pronostique. En revanche, une longue période de temps séparant la première de la seconde poussée argumenterait en faveur d'une forme bénigne. Les deux tiers des formes rémittentes entrent dans une phase progressive après cinq à sept ans

d'évolution. Les formes progressives d'emblée et progressives rémittentes représentent 15 % des cas. Elles affectent surtout le sujet âgé.

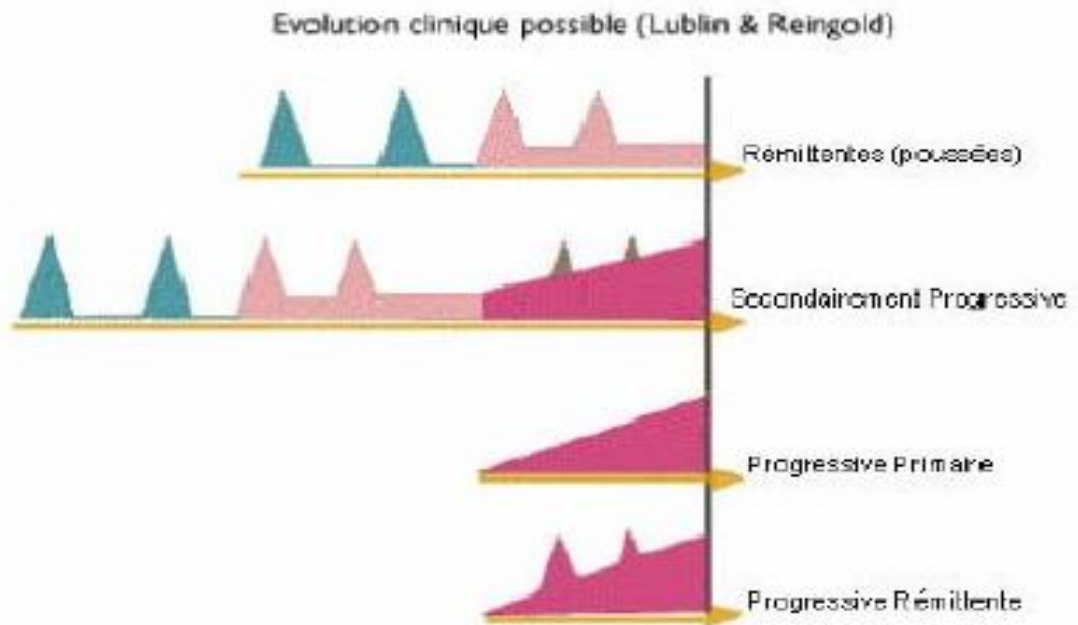


Figure 7 : Schéma représentant les quatre formes d'évolution de la maladie

(D'après Lublin et Reingold, 1996)[87]

Score EDSS (Expanded disability status scale):

L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels ; quatre majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, fonction mentale et autres.

Un score chiffré de sévérité croissante (0 à 6 ou 7) est donné à chaque paramètre fonctionnel (PF). Le score global de l'échelle se mesure sur une

échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF (Paramètre fonctionnel) et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide).

Tableau 4: EDSS: Expanded disability status scale

Stade	Données cliniques
0	Examen neurologique normal
1	Pas de handicap, signes minimales
2	Handicap minime d'un paramètre fonctionnel
3	Handicap modéré d'un paramètre fonctionnel
4	Pas de problème de déambulation, en dépit d'un handicap sévère d'un paramètre fonctionnel; Capable de marcher 500 m sans aide et sans arrêt
5	Déambulation sans aide et sans repos sur une distance de 200 m
5,5	Déambulation sans aide ou repos sur une distance de 100 m
6	Aide unilatérale constante ou intermittente pour parcourir environ 100 m
6,5	Aide permanente et bilatérale pour marcher 20 m
7	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant
8	Essentiellement confiné au fauteuil roulant, promené par une autre personne
9	Patient grabataire, peut communiquer et manger
9,5	Patient impotent, ne peut plus manger
10	Décès lié à la SEP

Pronostic :

Tous les 10 ans, les patients franchissent un cap dans le handicap. Après 8 ans, 50 % d'entre eux ont un EDSS 4, après 20 ans, un EDSS 6, après 30 ans, un EDSS 7 et après 40 ans, ils sont décédés. [88]

Parmi les facteurs de bon pronostic on peu cités :

- ❖ Forme rémittent.
- ❖ Début visuel.
- ❖ Intervalle entre première et deuxième poussées > 2,5 ans.
- ❖ Faible charge lésionnelle à l'IRM.

XI. TRAITEMENT :

Plusieurs médicaments ont désormais une indication dans le traitement de la SEP du fait d'une action sur les poussées de la maladie et les lésions observées à IRM.

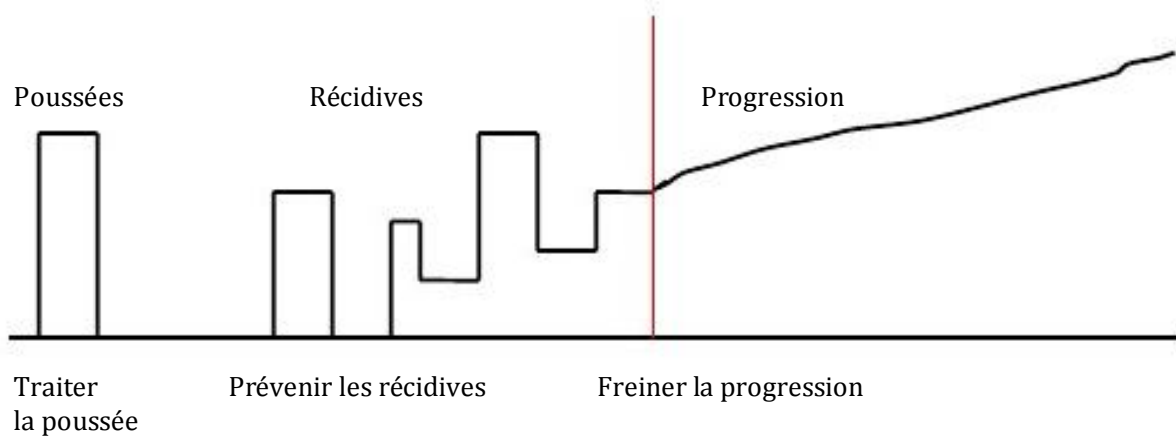


Figure 8 : Evolution et traitement de la sclérose en plaques.

(D'après Lyon-Caen et Clanet, 1997)[89]

A- Traitement de poussée :

Les poussées évoluent naturellement vers la rémission spontanée. Si elles sont invalidantes, elles peuvent nécessiter un traitement pour abréger la durée de récupération.

1- Corticoïdes :

Les corticostéroïdes permettraient de raccourcir l'évolution de poussées, de hâter la guérison, mais pas de prévenir une autre poussée.

- La méthylprednisolone est utilisée sous forme de bolus, en perfusion à la dose de 1g/ j pendant 3 à 5 jours. Le recours à un relai par voie orale n'est pas systématique et son intérêt reste débattu.
- La voie orale est aussi efficace que les perfusions en utilisant les comprimés de méthylprednisolone dosés à 500 mg (non disponibles au Maroc), la tolérance digestive semble être bonne, ce qui permet d'éviter l'hospitalisation

Certaines précautions doivent être prises avant le bolus :

- ✓ Perfusion lente 1g/j pendant une durée de deux ou trois heures pendant 3 à 5 jours.
- ✓ Ecarter toute infection évolutive (ECBU ...)
- ✓ Vérifier la glycémie et la kaliémie.
- ✓ Faire ECG si signes d'appel ou sujet âgé
- ✓ En cas de bolus récurrents, songer au dépistage de l'ostéoporose cortisonique par la réalisation d'une ostéodensitométrie.
- ✓ Protection gastrique (IPP).
- ✓ Protection solaire : éviter l'exposition au soleil, utiliser une crème avec filtre solaire pour le visage.

2- Echanges plasmatiques :

Les échanges plasmatiques (EP) sont utilisés dans le traitement de la SEP depuis 1980. Leur efficacité a été largement démontrée dans les poussées sévères et dans les formes fulminantes de SEP réfractaires à de fortes doses de corticoïdes. En effet, les EP permettent une amélioration rapide et très significative des symptômes cliniques [90;91]. Les EP sont administrés à un

rythme d'une séance un jour sur deux avec au moins deux séances sans dépasser sept séances au total.

3- Immunoglobulines Intra-veineuses :

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont des médiateurs de l'immunité humorale, utilisés dans plusieurs pathologies neurologiques autoimmunes (syndrome de Guillain Barré, myasthénie, PRN chronique et dermatomyosite). Elles sont utilisées dans la SEP à une dose variable allant de 0,4 à 2 g/kg. Malgré leur utilisation courante dans les poussées graves de SEP, leur efficacité n'a pas été prouvée par des essais thérapeutiques codifiés.

En pratique les EP et Ig IV sont proposés devant toute poussée grave après échec du bolus de corticoïdes. [92]

B-Traitement de fond :

Le but du traitement de fond est de réduire la fréquence des poussées et de retarder l'apparition de la phase progressive. Depuis la commercialisation d'un premier immunomodulateur (interféron beta-1b) en 1995 , trois nouveaux immunomodulateurs ont été commercialisés pour le traitement de la sclérose en plaques : deux autres interférons (interféron beta-1a par voie intramusculaire et interféron beta -1a par voie sous-cutanée) et l'acétate de glatiramère (AG) . Ces quatre immunomodulateurs ont une efficacité comparable : ils réduisent d'environ 30 % le taux de poussée. Sur le handicap , leur efficacité est modeste et apparaît secondaire à la réduction du taux de poussées . En 2002, la mitoxantrone a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les formes rémittentes agressives de sclérose en plaques et en 2007 un premier anticorps monoclonal (natalizumab) a reçu une (AMM) pour les formes actives de sclérose en plaques.

1- Traitements avec AMM :

1-1 Les immunomodulateurs :

Les immunomodulateurs (INF β -1a, INF β -1b et AG) ont obtenu leur AMM en France, il y a plus de dix ans et restent au premier plan dans le traitement des SEP de forme rémittente. Dans la SEP, les INF- β ont montré une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice en inhibant la production de cytokines Th1 et en activant la sécrétion de cytokines Th2, ainsi qu'en diminuant le passage des lymphocytes auto-réactifs à travers la barrière hémato-encéphalique. L'AG provoque une réaction croisée avec la protéine basique de la myéline et entraîne une induction des lymphocytes T suppresseurs, qui sécrètent des cytokines anti-inflammatoires. Les études de phase III,

randomisées, en double insu contre placebo, ont montré pour chacune de ces molécules une efficacité sur la fréquence des poussées de la maladie et sur les lésions observées en IRM [93-94]. Les populations étudiées dans ces différentes études ne sont pas tout à fait identiques en termes de fréquence des poussées avant l'entrée dans l'étude, mais la réduction relative du taux annualisé de poussée par rapport au groupe placebo, est comparable pour les différents produits (environ moins 30 %). Au cours de ces études, il a été également mis en évidence une réduction d'environ 60 à 70 % des lésions actives en IRM cérébrale.

Si ces traitements doivent être administrés par voie injectable, leurs dosages, fréquence et mode d'administration sont différents. L'Interféron β 1a (Avonex*) 30 μ g administré par voie intramusculaire, une fois par semaine, et l'injection est le plus souvent réalisée par une infirmière, les INF β -1a (Rebif*) 22 μ g et 44 μ g, administré par voie sous-cutané, trois fois par semaine sous forme d'auto-injections, l'interféron β -1b (Betaferon* 8 MIU (250 μ g) en sous cutané, un jour sur deux, extavia*). Quant à l'AG (copaxone*), il nécessite une auto-injection quotidienne. Les laboratoires proposent des programmes d'éducation aux auto-injections. Les effets secondaires de ces traitements sont maintenant bien connus et bien gérés. Pour les INF : syndromes pseudo-grippaux et myalgies, bien contrôlés par l'administration préventive d'AINS, et élévation possible des transaminases hépatiques, nécessitant une surveillance biologique. Pour l'AG réactions au point d'injection, dépendant souvent de la technique d'injection, et plus rarement épisodes transitoires de dyspnée aiguë, mais bénigne. Le pourcentage de patients qui arrêtent les traitements en raison de la survenue d'effets indésirables est faible dans les études (autour de 7 % dans l'étude REGARD [95]).

La présence d'anticorps neutralisants anti-interféron semble annuler l'efficacité clinique du produit, en revanche, il n'a pas été mis en évidence de neutralisation de l'effet clinique de l'AG par les anticorps anti-AG, qui sont présents chez la majorité des patients traités. La discussion concernant l'existence d'un effet-dose des interférons ou la supériorité d'une molécule sur l'autre a longtemps été alimentée par des données provenant des études pivots, dont les populations sont faibles et non comparables, puis par des études comparant les INF entre eux, randomisées, mais en ouvert.

Les études récentes de comparaison entre plusieurs posologies et molécules, randomisées, en insu, ne montrent pas de différence significative entre les taux annualisés de poussée. Ainsi l'étude BEYOND [96] a comparé l'administration d'INF β -1b à simple dose : 250 μ g (897 patients) et à double dose : 500 μ g (899 patients), avec l'AG (448 patients). Il s'agit d'une très large cohorte, suivie pendant deux ans. L'étude Rebif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) [97] a comparé l'INF β -1a 44 μ g sous-cutané trois fois par semaine à l'AG 20 mg sous-cutané par jour sur deux ans. Les résultats de ces études démontrent que la posologie utilisée et le mode d'administration des différents INF sont « optimaux » en ce qui concerne les critères d'évaluation cliniques et que l'AG leur est comparable en termes d'efficacité.

Depuis la modification des critères diagnostiques de MacDonald en 2005, le diagnostic de SEP peut être posé avant la deuxième poussée, en utilisant des critères d'imagerie pour affirmer la dissémination dans le temps. La similitude de l'effet des immunomodulateurs sur le risque de conversion en SEP après un premier événement démyélinisant renforce l'impression d'une efficacité

similaire des différents produits commercialisés. Tous les immunomodulateurs ont fait l'objet d'études randomisées contre placebo dans le cadre d'un premier événement démyélinisant (études CHAMPS [128], BENEFIT [98], PRECISE [99], ETOMS [100] (Tableau 4). Ces études ont conduit à une extension d'AMM. Les critères d'inclusion dans ces différentes études n'étaient pas identiques, notamment concernant le type de la première poussée (épisode clinique monofocal ou multifocal) et les critères IRM. Les profils d'activité inflammatoire de la maladie sont donc différents selon les essais et les résultats ne peuvent pas être comparés entre eux strictement.

Tableau 5 : Résultats des études en phase III dans les syndromes cliniques isolés.

	CHAMPS	ETOMS	PRECISE BENEFIT	
Traitement	INF β - 1a i.m	INF β - 1a SC	AG	INF β - 1b
Nombre de patients traités	383	308	482	468
Durée de suivi	3 ans	2 ans	3 + 2 ans	2 + 1 ans
Réduction du risque de seconde poussée (hazard ratio)	0,56	0,65	0,56	0,50

INF β - : interféron bêta ; AG : acétate de glatiramère.

1-2 Natalizumab :

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4) dirigé contre l'intégrine $\alpha 4$, il est l'avant dernier médicament à avoir reçu une AMM pour le traitement de la SEP RR . L'activation de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) exprimée à la surface des leucocytes, Le natalizumab en prévenant l'adhésion des lymphocytes activés à l'endothélium vasculaire diminue l'inflammation parenchymateuse . Les deux essais de phase III publiés (AFFIRM et SENTINEL) ont montré une efficacité tant sur la progression du handicap que sur le taux annualisé de poussées. [101,102]

L'efficacité démontrée est supérieure à celle observée avec les immunomodulateurs tant sur le taux annualisé de poussée que sur la progression du handicap. Le natalizumab est indiqué en monothérapie au cours des formes rémittentes très actives : forme très active malgré un traitement par INF- (au moins une poussée dans l'année, sous traitement, et plus de neuf hypersignaux en T2 ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium) ; forme sévère d'évolution rapide (au moins deux poussées invalidantes dans l'année et au moins une lésion rehaussée par le gadolinium ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2). Il est recommandé d'instituer le traitement à distance d'un traitement immunosuppresseur antérieur et après s'être assuré de la normalité du nombre de lymphocytes (CD4+, CD8+, CD20+) et du taux d'immunoglobulines et de la séronégativité pour le VIH. Il augmente le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive [103].

1-3 La mitoxantrone : Novantrone* , Elsep*

Proche de la structure des anthracyclines, la MITO est un dérivé des anthracènediones développée et utilisée en cancérologie pour ses capacités cytotoxiques. La MITO est un agent intercalant de l'ADN qui agit également sur la synthèse d'ARN et inhibe la topo- isomérase II. Elle a une action immunmodulatrice : elle inhibe la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que l'interféron, le TNF (tumor necrosis factor) et l'interleukin-2 (IL-2) [104]. La MITO se libère lentement des tissus, sa demi-vie varie entre neuf heures et neuf jours et peut rester dans l'organisme jusqu'à 272 jours après l'arrêt du traitement [105]. Les toxicités cardiaque et hématologique constituent les deux freins à une utilisation plus répandue de la MITO dans la SEP. Le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'une leucémie aiguë dans les suites d'un traitement par MITO dans la SEP a pu être établi au sein de grandes cohortes de suivi prospectif ; ainsi au sein de la cohorte française de 802 patients suivis annuellement pendant cinq ans, un cas d'insuffisance cardiaque a pu être détecté et 4,4 % des patients ont vu leur fraction d'éjection du ventricule gauche chuter au-dessous de 50 %, de façon définitive chez les 15 d'entre eux.

Le risque de leucémie aiguë après traitement par MITO en monothérapie dans la SEP est actuellement évalué entre 0,07 à 0,8 % [106]. Une aménorrhée est observée chez 26 % des femmes en âge de procréer. Les effets indésirables à court terme sont une leuconeutropénie survenant à J10, des nausées chez moins de la moitié des patients au moment de la perfusion et une alopécie de grade I. Après traitement par MITO, une surveillance de l'hémogramme (trimestriel) et de l'échographie cardiaque (annuelle) est nécessaire pendant cinq ans. En France l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)

a approuvé l'utilisation de la mitoxantrone en octobre 2003, en induction mensuelle à la posologie de 12 mg/m² pendant six mois dans les formes sévères de SEP définies par la survenue de deux poussées ou plus laissant des séquelles ou une augmentation du score de handicap EDSS de 2 points ou plus dans l'année précédant le traitement avec au moins une lésion rehaussée par le gadolinium dans les trois mois précédant le début du traitement.

1-4 Le Fingolimod (FTY720) (Gilenya®) (Etudes FREEDOMS, TRANSFORMS)

C'est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate. Il est le dernier médicament à avoir reçu l'AMM comme traitement de fond dans la SEP depuis mars 2011. Utilisé à la dose de 0,5mg/j , il agit en favorisant la rétention lymphocytaire dans le thymus et les ganglions lymphatiques et empêcherait ainsi le passage des lymphocytes dans le système nerveux central impliqués dans la réponse auto-immune. Son action cible essentiellement certains lymphocytes T, dit naïfs ou à mémoire centrale .Il permet une réduction pouvant aller jusqu'à 52% du taux des poussées[107] Weise et al,2012. Il présente comme effets indésirables une bradycardie, l'œdème de la macula ainsi qu'un risque majeur d'infections respiratoires

Tableau 6: Traitement de fond de la SEP avec AMM.

Études	Traitement	Groupe témoin	Réduction du TAP
The interferon beta study group	Bétaféron® , Extavia® Interféron-bêta-1b 8 MUI/2 jours S/C (n = 124)	Placebo (n=123)	-33,8 (à 2 ans)
Jacobs et al.	Avonex® Interféron-bêta-1a 30 mg/semaine IM (n = 158)	Placebo (n = 143)	-32 (à 2 ans)
The PRIMS study	Rebif® Interféron-bêta-1a 44 mg x 3/semaine S/C (n = 184)	Placebo (n = 187)	-32 (à 2 ans)
Johnson et al.	Copaxone® Acétate de glatiramère 20 mg/jour S/C (n = 125)	Placebo (n = 126)	-29 (à 2 ans)
The FB MS trial	Novantrone® Mitoxantrone 6 mois (n = 21) 20 mg/mois IV pendant 6 mois (n = 21)	MP 1g/mois pendant	-76 (à 1 an)
SENTINEL	Tysabri® Natalizumab 300mg/mois IV (n = 626)	Placebo (n=315)	-68 (à 2ans)

2 Traitements sans AMM :

D'autres traitements de fond sont utilisés en pratique bien que n'ayant pas démontré leur efficacité avec un niveau de preuves suffisant pour obtenir une extension de leur AMM pour la SEP. Ces traitements restent cependant couramment utilisés en cas de contre indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de fond approuvés.

2-1 Cyclophosphamide(Endoxan) :

Le cyclophosphamide est un agent alkylant utilisé en cancérologie pour ses capacités antimitotiques et dans le traitement des maladies auto- immunes en tant qu'immunosuppresseur non spécifique agissant sur les fonctions des lymphocytes B et T. L'utilisation du Cyclophosphamide dans la SEP repose sur sa capacité à diminuer la réponse de type Th1 pro-inflammatoire au profit d'une réponse Th2/Th3. Il a été utilisé depuis plus de quatre décennies et en dehors de tout consensus, dans le traitement des formes progressives. Il est assez largement utilisé dans les formes rapidement évolutives de la maladie à des doses variant de 500 à 750mg / m² et adaptées au taux de polynucléaire dosés en intercure.

Le cyclophosphamide, de niveau de preuve d'efficacité moindre que la MITO, apparaît comme une alternative moins toxique et mieux tolérée que cette dernière dans les formes rémittentes agressives de la maladie. Son efficacité dans les formes progressives de la maladie, sans poussée surajoutée et sans activité IRM, reste à démontrer.

2-2 L'azathioprine (Imurel) :

C'est un immunosuppresseur cytotoxique agissant principalement sur les lymphocytes T et sur les cellules hématopoïétiques. L'azathioprine est historiquement le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la SEP. Son utilisation hors AMM dans les formes rémittentes montre une efficacité sur le nombre de poussées à la dose de 2,5 mg /kg/j, mais sans effet sur l'évolution du handicap. Ce traitement est progressivement remplacé par la mycophénolate mofétil(Cellcept), immunosuppresseur plus récent, bien toléré, couramment utilisé dans les rejets de greffe.[108]

2-3 Le méthotrexate :

Dans une étude portant sur les SEP progressives primaires ou secondaires [108](Goodkin et al, 1995), 31 patients ont reçu le MTX à la dose de 7,5 mg par semaine par voie orale et 29 un placebo. L'évaluation a montré 51,6 % d'échecs à 2 ans, évalués sur un score composite, contre 82,8 % sous placebo. L'effet a été essentiellement observé sur les fonctions des membres supérieurs. Le MTX semble donc capable de stabiliser sur 2 ans près de la moitié des patients ayant une forme progressive modérément active. La tolérance est bonne mais une surveillance hépatique et hématologique doit être effectuée et les infections doivent être dépistées avant la mise en route du traitement.

2-4 Les bolus mensuels de méthylprednisolone :

Sont proposés moins pour leur effet sur la progression de la maladie que pour leurs effets symptomatiques sur la fatigue et la spasticité. Administré à la dose de 1g par perfusion, le bénéfice de ce traitement se prolonge trois à quatre semaines après la perfusion. [109]

C-Traitement symptomatique :

Le traitement des symptômes de la maladie repose sur le plus souvent sur une prise en charge spécifique associant des médicaments et des techniques de rééducation.

1- Rééducation neurologique :

Le premier principe de la rééducation des patients atteints de SEP de ne pas l'utiliser lors des poussées est actuellement remis en cause. [110] Cependant la rééducation ne doit pas fatiguer le patient et doit s'adapter à son état. La rééducation doit être pluridisciplinaire et centrée sur la qualité de vie des patients. Des programmes récurrents de rééducation en centre spécialisé durant 1 à 3 mois peuvent être bénéfiques :

- préserver l'indépendance de la marche, la verticalisation et les activités quotidiennes le plus longtemps possible, par la rééducation motrice ; le travail de l'équilibre et des séquences démarche.
- prévenir et traiter certaines complications, au premier rang desquelles la spasticité et les troubles vésicosphinctériens et, chez les patients plus handicapés, les escarres.
- adapter le patient à son environnement, à l'habitat, par l'ergothérapie et une aide psychosociale.

Les associations d'aide aux patients jouent là un rôle essentiel.

2- Traitement de la spasticité :

La lutte contre la spasticité fait appel à la rééducation, les applications de froid (cryothérapie), le traitement de toutes les épines irritatives (escarres, infections, constipation) et des moyens plus spécifiques. [110]

Les médicaments utilisés pour le traitement de la spasticité sont le baclofène, dantrolène (Dantrium®) et les benzodiazépines. Les antiépileptiques en agissant sur la composante douloureuse de la spasticité peuvent être utiles. A ces traitements généraux, il peut être associé des traitements locaux par injection de toxine botulique. L'administration du baclofène par voie intrathécale au moyen d'une pompe ou des solutions chirurgicales plus radicales (neurotomie, radicotomie...) peuvent être aussi proposées à des stades évolués de la maladie. La prise en charge de la spasticité repose sur les médicaments anti-spastiques mais aussi sur le traitement des épines irritatives comme les infections urinaires, la constipation, les plaies cutanées qui favorisent et entretiennent la spasticité. L'immersion en eau froide peut aussi soulager les douleurs et les contractures. [142]

3- Prise en charge des troubles vésicosphinctériens et sexuels [111]

Elle est adaptée aux résultats du bilan neuro-urologique (urodynamique). En cas d'hyperréflexie du détrusor, responsable de mictions impérieuses ou d'incontinence, les traitements atropiniques anticholinergiques sont utiles. On préfère actuellement à l'imipramine, pas toujours bien tolérée et qui possède des propriétés alpha-agonistes non souhaitées, les anticholinergiques purs (probanthine) ou ceux associant des propriétés myorelaxantes sur le muscle lisse comme l'oxybutinine. Cette dernière, est efficace dans 60 à 80 % des cas. Les effets secondaires à surveiller sont la constipation et les troubles de l'accommodation. La toltérodine sera probablement mieux tolérée. Quand l'incontinence est associée à la persistance d'un résidu postmictionnel, on associe des autosondages propres aux anticholinergiques. Chez ces patients, on peut utiliser l'oxybutinine intravésicale..

L'énurésie peut être contrôlée par l'utilisation de la 1 désamino-8-vasopressine en spray nasal le soir. Une forme orale est en développement. En cas d'hypocontractilité vésicale et de dyssynergie vésicosphinctérienne, le symptôme est la rétention. Au début, le respect d'un horaire mictionnel rigoureux peut suffire puis il est nécessaire de recourir aux médicaments antispastiques (baclofène, tizanidine) pour lever une hypertonie du sphincter strié et aux alpha-bloquants pour agir sur le col vésical, voire aux sympathomimétiques (urécholine) en cas d'aréflexie du détrusor. Mais en cas de rétention chronique, l'apprentissage par le patient des auto-sondages est la solution de choix. En fin, dans tous les cas, une lutte contre les infections est indispensable. En cas d'échec de ces mesures, les solutions chirurgicales sont à discuter. Le traitement de la constipation est essentiel mais les moyens sont très limités : mucilages, selles à heures fixes, lactulose, suppositoires de paraffine. En cas de dyschésie anale (entité clinique qui appartient au syndrome de constipation fonctionnelle) des suppositoires à dégagement gazeux de type Eductyl[®] (Bicarbonate de sodium (E550i), Potassium tartrate) [112].

Les troubles de l'érection peuvent être améliorés par des moyens médicamenteux (sildénafil, tadalafil, vardénafil), en l'absence de contre-indication cardiologique, des moyens mécaniques (vibrations, vacuum) ou par les injections intracaverneuses de prostaglandines E (PgE) (Alprostadilt). Une prise en charge psychologique et sexologique spécialisée est utile. Chez la femme, outre l'aide spécialisée, les gels lubrifiants vaginaux (Replens gelt) et les vibrations peuvent aider. [112]

4- Traitement de la douleur :

Les douleurs paroxystiques (signe de Lhermitte, névralgies faciales) sont le plus souvent soulagées par les antiépileptiques (Carbamazepine, Gabapentine, clonazépam). Les paresthésies douloureuses peuvent aussi être améliorées par les antidépresseurs tricycliques ou le clonazépam. Les douleurs articulaires secondaires au déficit moteur répondent le plus souvent aux antalgiques classiques. [110]

5- La fatigue :

Le traitement de la fatigue repose sur la prise en charge de toutes ces dimensions (physiques, cognitives et psychosociales). La fatigue liée aux poussées est le plus souvent efficacement traité par la méthyleprednisolone intraveineuse. La fatigue chronique est en revanche difficile à traiter. Les médicaments utilisés sont l'amantadine (Mantadix[®]) (200mg/j) qui améliorerait la fatigue dans 30% des cas. La 3-4 diaminopyridine (100mg/j) est actuellement en cours d'évaluation. En cas de somnolence l'ajout du modafinil (Modiodal[®]) peut être proposé.

D-Perspectives thérapeutiques :

D'autres stratégies thérapeutiques ciblant les différentes étapes physico-pathologiques de la maladie sont actuellement à l'étude. Les traitements actifs sur la composante inflammatoire actuellement à l'étude sont principalement les anticorps dirigés contre les molécules impliquées dans la cascade immunologique de la maladie. Concernant la démyélinisation, les mécanismes qui y conduisent sont actuellement de mieux en mieux compris la capacité à remyéliniser a été démontré. En outre, l'importance et la précocité de l'atteinte axonale sont maintenant établies. Cette atteinte axonale pourrait être secondaire à une démyélinisation prolongée. Dès lors, en parallèle des stratégies d'immunothérapie, des stratégies visant à favoriser la remyélinisation et à protéger l'axone se développent, dans l'objectif de limiter ou de réparer les lésions tissulaires. [113]

1- Stratégies d'immunothérapies :

1- 1 Anticorps monoclonaux :

1-1-1 Alemtuzumab:

L'**alemtuzumab** (ou Mabcampath™) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52, induisant une déplétion très profonde et prolongée des lymphocytes exprimant cette molécule. Les résultats d'un essai de phase II comparant ce traitement à un interféron sont très encourageants, mais des effets secondaires préoccupants (purpura thrombopénique, thyroïdites, maladie de Goodpastur) ont été signalés. La question du bénéfice/ risque et de sa place dans la stratégie thérapeutique se posera comme pour le natalizumab.

1-1-2 Rituxumab : (Mabthera)

Est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20. qui induit une déplétion lymphocytaire B. Un essai de phase III devrait débiter prochainement dans les formes rémittentes de la maladie.

1-2 Autres immunosuppresseurs :

Parmi les molécules en essai de phase III actuellement encours, on peut citer :

- Cladribine.
- Laquinimod (Etudes ALLERG et BRAVO).
- Tériflunomide (Etudes TESMO et TERACLES).
- Flumarate (Etude DEFINE).

2- Stratégies de réparation de la myéline :

2-1 Remyélinisation :

Deux voies sont actuellement étudiées, la remyélinisation par voie endogène et la remyélinisation par voie exogène [113]. Dans le premier cas, il s'agit d'amplifier les capacités de réparation spontanée de la myéline en utilisant par exemple des facteurs de croissance agissant sur la prolifération, la survie ou la multiplication des cellules myélinisantes. L'autre stratégie est la greffe de cellules potentiellement myélinisantes. Ces deux types de stratégies sont évalués dans les modèles expérimentaux inflammatoires ou chimiques de démyélinisation.

2-2 Neuroprotection :

Les interférons- β et l'acétate de glatiramère auraient des propriétés neuro-protectrices médiées par la libération de facteurs neuro-trophiques par les lymphocytes mais la réalité clinique de cet effet reste incertaine.

Des stratégies expérimentales se développent, notamment des bloqueurs des canaux sodiques. C'est ainsi qu'un essai par la lamotrigine, bloqueur non spécifique des canaux sodiques est en cours dans les formes progressives de SEP. D'autres molécules (statines, minocyclines) sont en cours d'évaluation.

E - Indications :

➤ **Forme R.R** avec 2 poussées au minimum au cours des 2 ou 3 années précédant l'initiation du traitement et un EDSS compris entre 0 et 5,5 est traitée par Immunomodulateurs .

➤ **Forme SP** : L'Interféron β -1b a obtenu l'AMM, dans les formes secondairement progressives même sans poussées. L'INF β - 1a sous cutané a quant à lui l'AMM dans les formes secondairement progressives avec poussées surajoutées ou avec stigmates radiologiques d'activité (prise de gado, en particulier). L'INF 1a IM n'a pas d'indication dans cette forme.

➤ **Syndrome cliniquement isolé (SCI)**: le terme de (SCI) est retenu lorsque survient un épisode neurologique aigu ou subaigu en rapport avec une lésion démyélinisante unique du SNC. La prise en charge de ces SCI comprend initialement le traitement de la poussée, les immunomodulateurs ont permis de réduire le risque d'une deuxième poussée dans 50% des cas à 2 ans.

➤ **Forme progressive primaire** : il n'existe à ce jour aucun traitement ayant reçu une autorisation d'utilisation concernant les forme progressives primaires. En particulier, les rares études réalisées avec les interférons-beta et l'acétate de glatiramère se sont avérées sans efficacité. Le recours aux traitements immunosuppressurs reste hors cadre de toute autorisation officielle.

➤ **Forme active**, elle définie par la survenue d'au moins 2 poussées dans l'année avec une activité radiologique démontrée sur l'IRM radiologique. Elle est traitée par le Natalizumab (Tysabri®).

➤ **Forme agressive** définie par la survenue d'au moins 2 poussées avec séquelles ou d'une aggravation de deux points d'EDSS dans les 12 mois précédant le début de traitement et présence d'au moins une lésion IRM prenant le Gadolinium dans les trois mois précédant l'initiation de traitement. Elle est traitée par la Mitoxantrone.



Deuxième partie :



XII. PATIENTS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 49 cas de SEP colligés au service de neurologie de l'hôpital militaire de Meknès durant une période de 12ans (du 01/01/2000 au 31/12/2011). L'objectif étant d'établir le profil clinique, évolutif et thérapeutique de la SEP selon l'expérience du service et de comparer nos résultats à ceux de la littérature.

1. Critères d'inclusion :

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SEP », nous avons retenu uniquement les patients dont le diagnostic correspondait aux critères diagnostiques de McDonald révisés (2005).

Tous nos patients ont bénéficié d'au moins une IRM et d'une ponction lombaire avec étude cytochimique du LCR.

2. Recueil des données :

Les sources des différentes données recueillies dans les dossiers des patients étaient les lettres des médecins généralistes ou spécialistes, les observations médicales dans le service, les résultats des examens paracliniques et les fiches du suivi.

Pour chaque patient, nous avons relevé ces données sur une fiche d'exploitation comportant des informations générales (âge, sexe catégorie...), des données cliniques (signes cliniques lors du premier épisode neurologique, évolution), des résultats des explorations paracliniques (IRM, LCR, PEV), la prise en charge thérapeutique (type, nature et durée de traitement), et le suivi

NOM :	PRENOM :	Dossier :
Date d'entrée :	Date de sortie :	Catégorie :
<u>Evaluation clinique :</u>		
* Age :	* Sexe :	
* Antécédents :		
* Facteur déclenchant :		
* Délai entre début des signes et la 1 ^{ère} IRM :		
* Signes révélateurs :		
Moteurs, sensitifs, visuels, sphinctériens, vestibulaires, cérébelleux, intellectuels.		
* Formes cliniques : RR- SP- PP.		
•EDSS au moment du diagnostic :		
<u>Examens paracliniques :</u>		
* L.C.R :		
-Cytologie :	Chimie:	EPP :
* IRM:	IRM de contrôle:	
* PEV :		
-Latence P100:	Amplitude:	
<u>Traitement :</u>		
*Corticothérapie		
*Interférons		
*Immunosuppresseurs		
<u>Evolution :</u>		
*Durée moyenne de suivi :		

Figure 9 : Fiche d'exploitation.

XIII. RÉSULTATS :

1- Epidémiologie :

➤ Répartition selon la catégorie de patients :

La répartition de nos patients montre une prédominance des patients civils sur autorisation (CSA), qui représentent 67%, pour 24% des patients ayants droit alors que les militaires en activité ne représentent que 9% des patients.

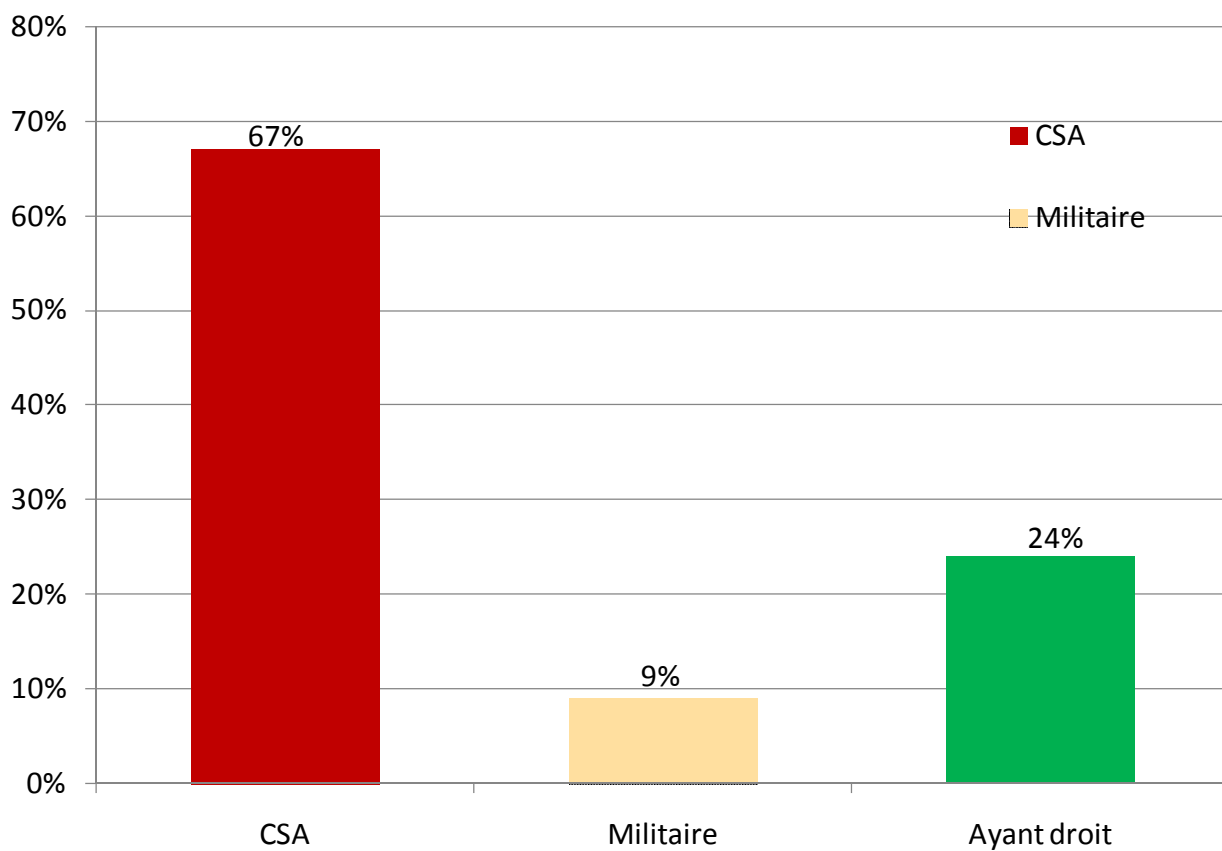


Figure 10 : Répartition des patients selon leurs catégories.

➤ **Age au diagnostic:**

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 39,2 ans avec des âges limites de 19 ans pour le plus jeune et de 65 ans pour le plus âgé. Les patients ayant un âge entre 20 et 45 ans représentaient 60% de l'ensemble des patients. Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de SEP est de deux ans environ.

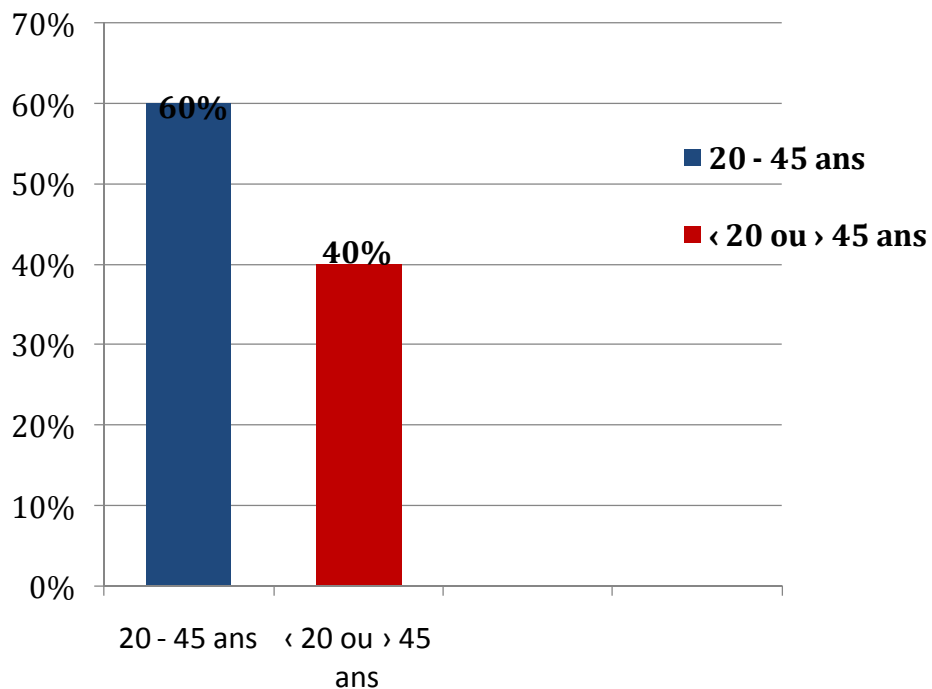


Figure 11 : répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic.

➤ **Répartition selon le sexe :**

Notre population se caractérise par une nette prédominance féminine. Le sex-ratio global était de 3/2 avec 31 femmes (60%) pour 18 hommes (40 %).

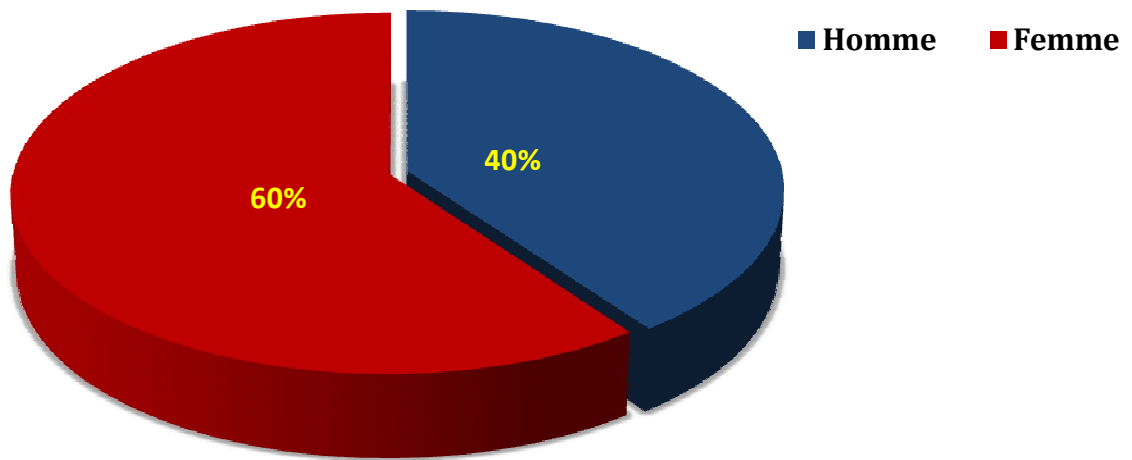


Figure 12 : répartition des patients selon le sexe.

2- Symptômes :

Nous avons utilisé les données de la première hospitalisation. Les signes moteurs étaient observés chez 37 patients (75%), les signes sensitifs chez 11 patients (22%), 11 patients (22%) avaient des signes visuels(NORB). 8 patients (20%) présentaient des signes cérébelleux.

On remarque que les signes moteurs et sensitifs constituaient les principaux signes cliniques. Certains patients présentaient deux ou trois types de signes.

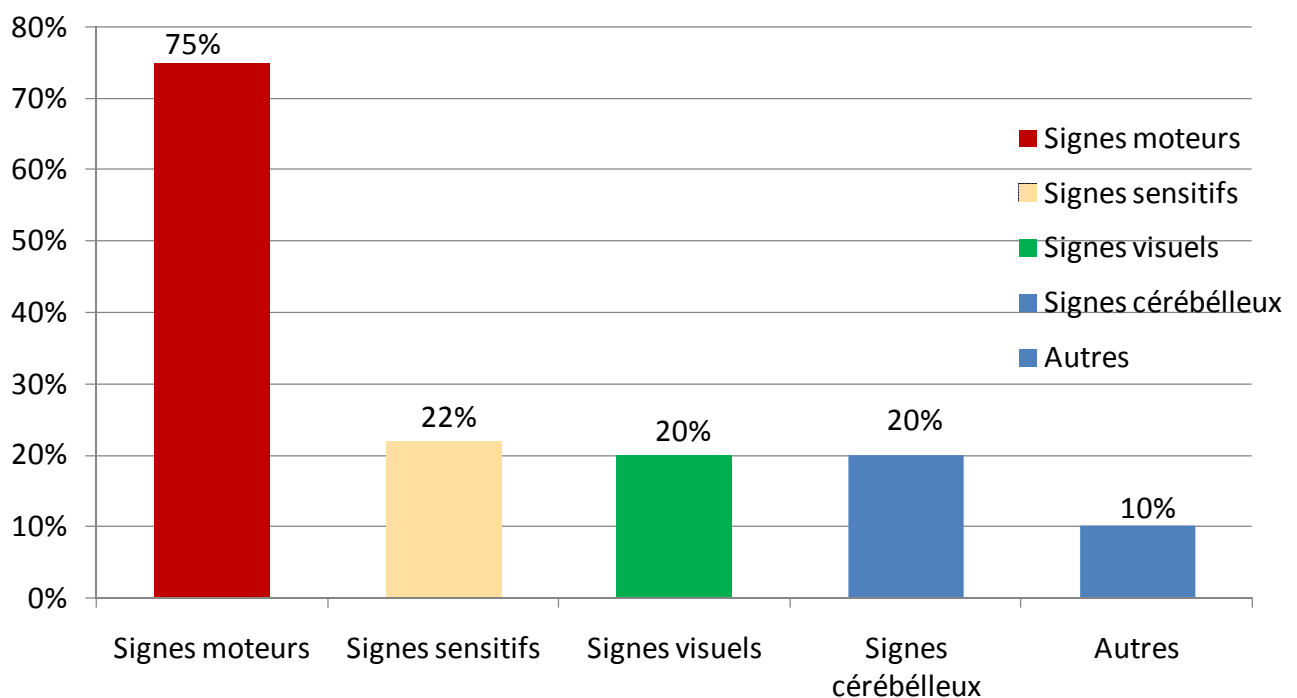


Figure 13 : répartition selon les symptômes cliniques.

3- Paraclinique :

➤ Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM au moment du diagnostic et puis parfois durant leur suivi. Toutes ces IRM remplissaient les critères de dissémination temporo-spatiale. Quelques IRM de nos propres patients :

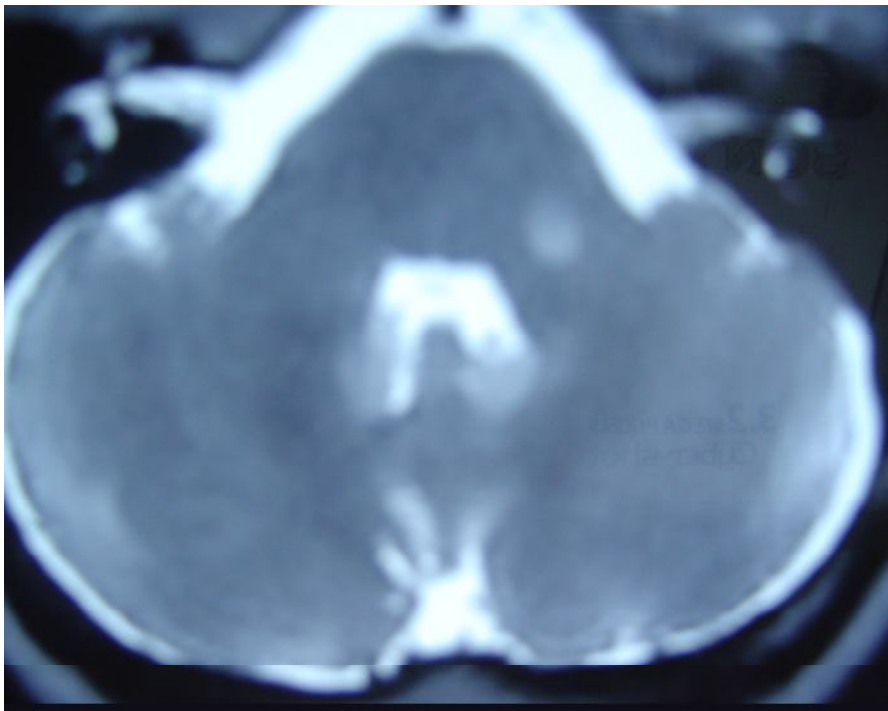


Figure 14 : Coupes Axiales en Séquence T2 montrant des hypersignaux sous tentoriels

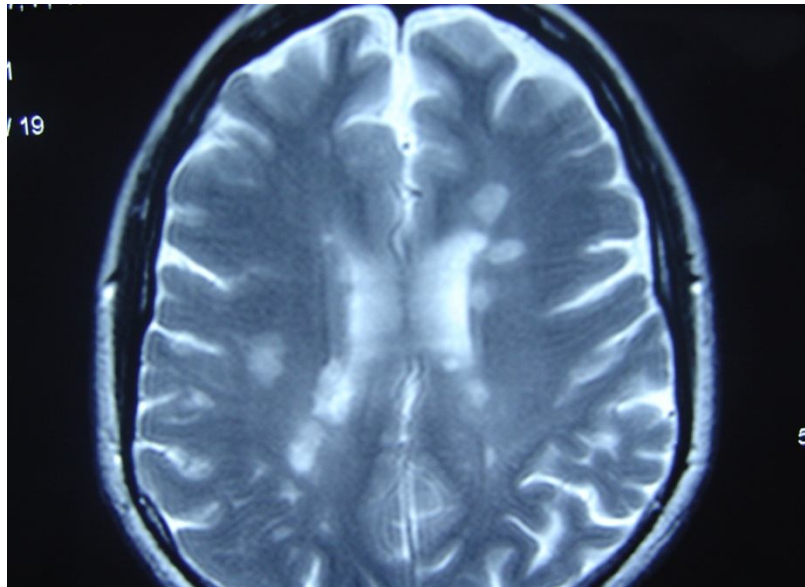


Figure 15 : Coupes Axiales en Séquence T2 montrant des hypersignaux

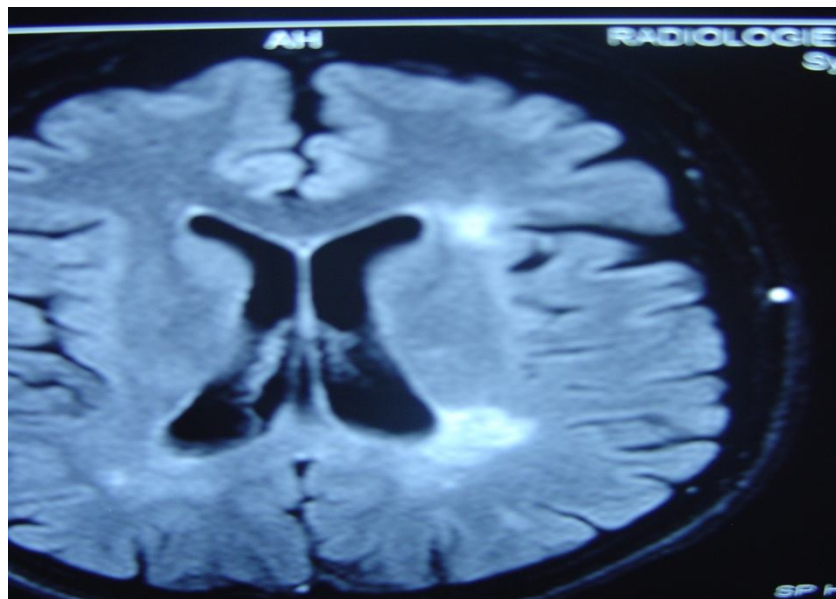


Figure 16 : Coupes Axiales en Séquence FLAIR : multiples lésions en hypersignal



Figure 17 : Coupe sagittale médiane médullaire cervicale en Séquence T2 :
Hypersignal intramédullaire.

➤ **Anomalies du LCR :**

Tous nos patients ont bénéficié d'une ponction lombaire (PL) avec étude cytochimique et la réalisation d'une électrophorèse des protéines. La PL était normale chez 16 patients (63%), une augmentation des gamma-globulines a été observée chez 18 patients (37%). Une hypercellularité était notée chez 8 patients (16,3%) et une augmentation d'albumine chez 7 patients (17%).

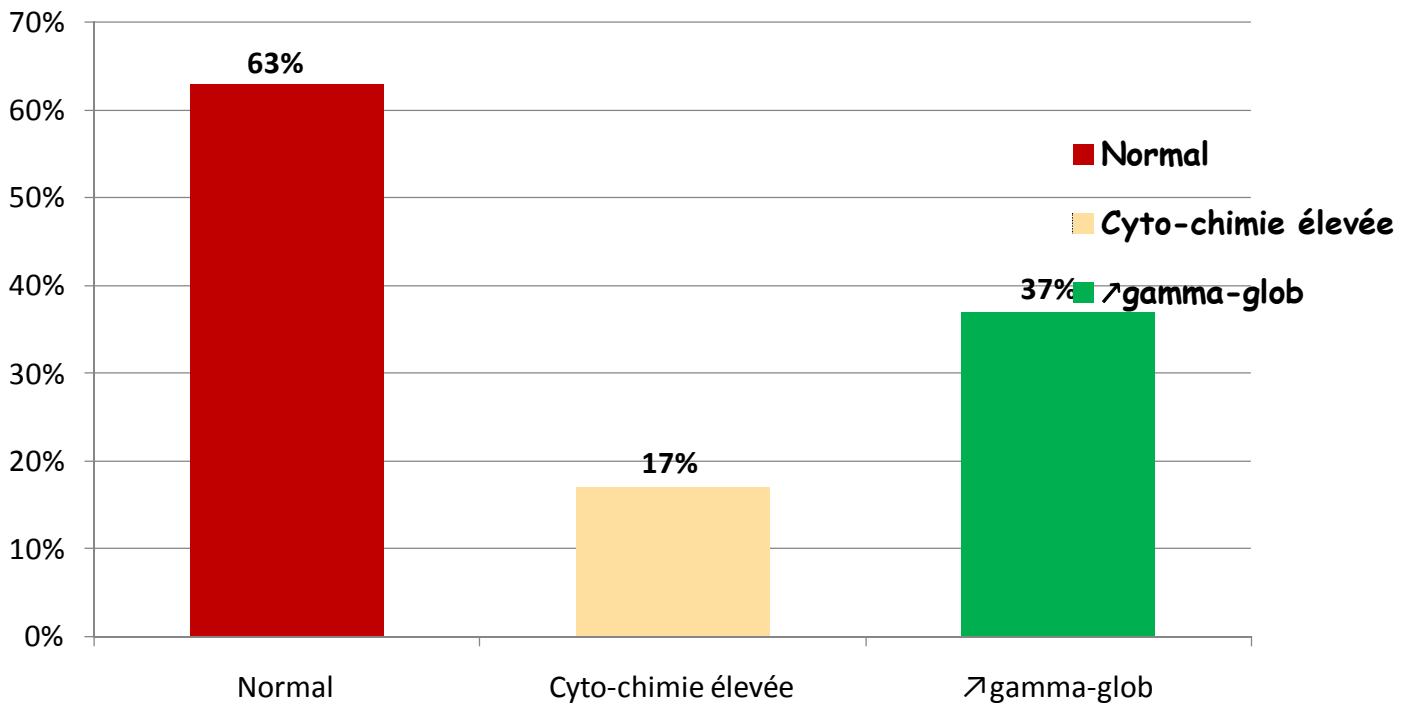


Figure 18 : Répartition des patients selon les anomalies du LCR.

➤ **Anomalies des potentiels évoqués visuels (PEV) :**

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez **96%** des patients, ils étaient altérés chez 34 d'entre eux soit **70%** des cas. Une augmentation de latence de la P100 était l'anomalie la plus fréquente : 30 cas soit **61%** des patients. Une diminution de l'amplitude de la P100 est retrouvée chez 4 patients soit **9%** des cas. Sur l'ensemble de ces 34 cas avec des PEV altérés, 19 soit **55%** n'avaient pas de signes visuels.

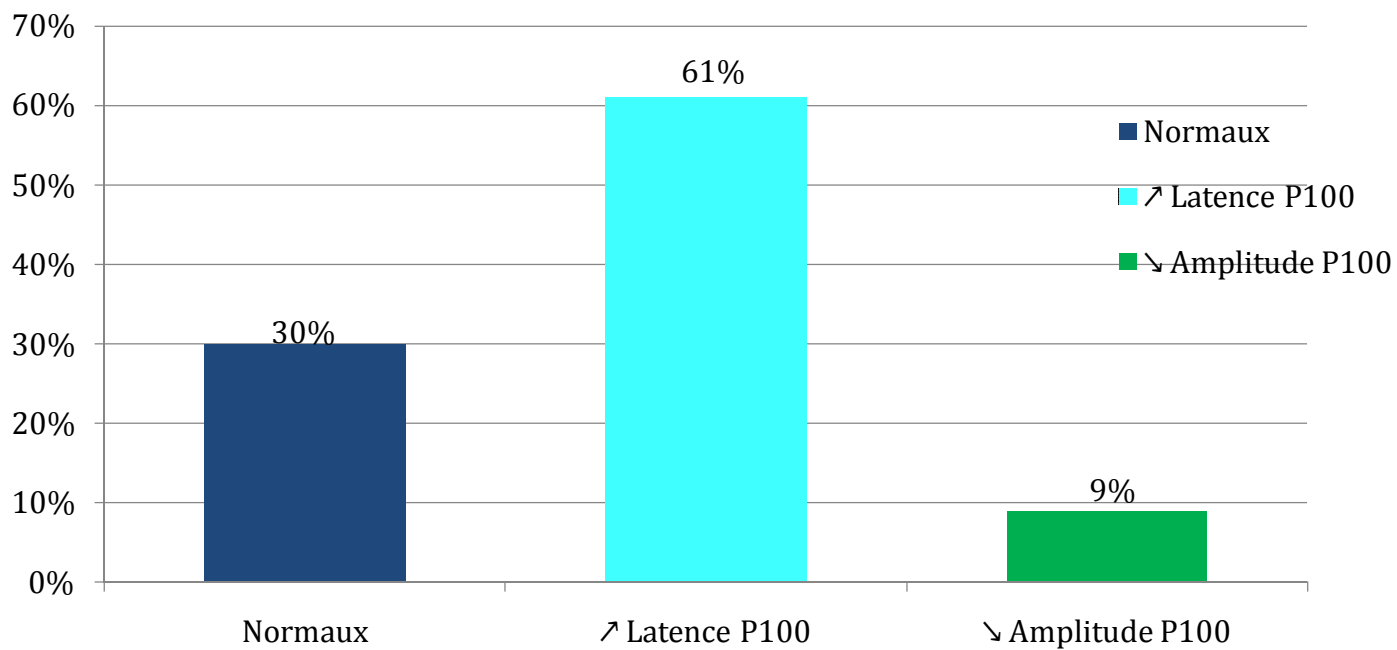


Figure19 : Répartition selon les anomalies de PEV

4- Formes cliniques:

Parmi les patients de notre série, 80% avaient une forme récurrente-rémittente (RR), 8% une forme secondairement progressive (SP), avec ou sans poussée surajoutée (SP) et 12% une évolution progressive d'emblée (PP)

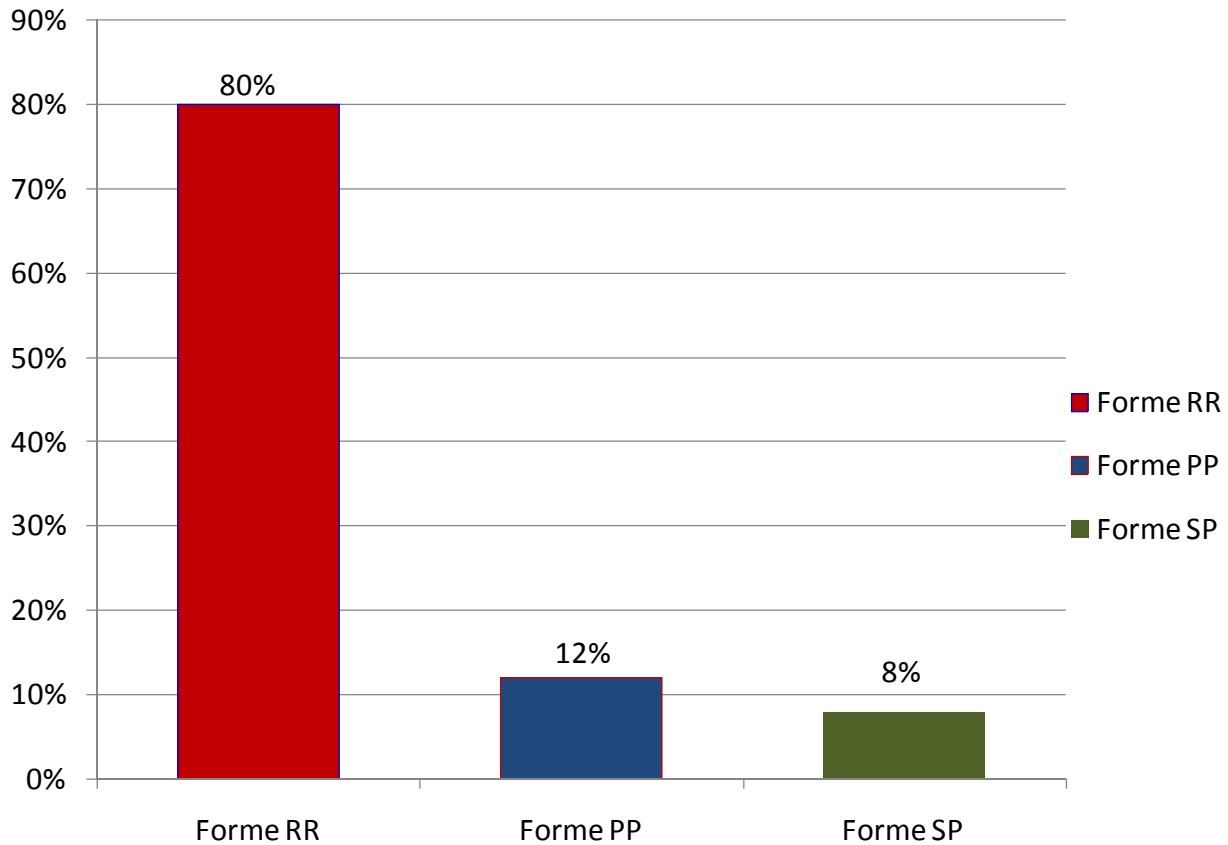
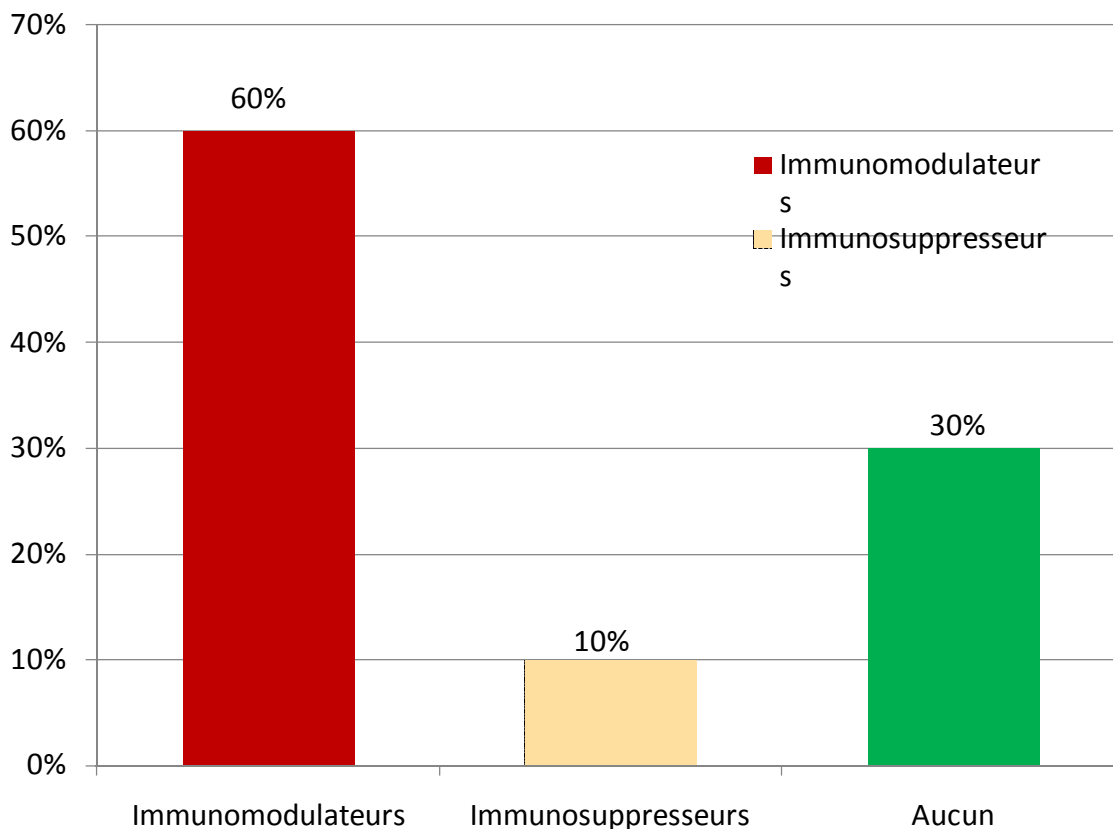


Figure 20 : Répartition selon les formes cliniques.

5- Répartition selon le traitement de fond :

33 patients (70%) inclus dans notre série ont bénéficié d'un traitement de fond, 28 (60%) ont reçus un traitement de fond à base d'immunomodulateurs : (Avenox[®], Betaferon[®] et Rebif[®].) 5 (30%) de patients avaient bénéficié d'un traitement de fond à base d'immunosuppresseurs.



Répartition selon le traitement de fond

Figure 21 : Répartition selon le traitement du fond

6- Evolution :

Après la mise sous traitement de fond, seuls 25 cas sont suivi régulièrement en consultation. Le délai moyen du suivi est 3 ans. Le score EDSS moyen, toutes formes évolutives confondues, était de 3. Trois patients ont un EDSS >7, leur traitement immunomodulateur a été arrêté. 22 patients sont toujours sous interférons.

XIV. DISCUSSION :

1- Epidémiologie :

➤ Répartition selon l'âge :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 39,2ans, et les patients ayant un âge au moment du diagnostic entre 20 et 45 ans représentaient 60 %, en accord avec les données des autres séries : entre 20 et 40 ans dans plus de 70% des cas pour Vermersch (2000) [114], vers 30 ans pour Confavreux [115], 34,5 ans pour Bernet [116], et 30,7 ans pour Coustans [117].

Tableau 7 : Age au moment du diagnostic.

	Confavreux	Abad	Bernet	Coustans	Ammar	Notre série
Age de début	30 ans	38,8 ans	34,5 ans	30,7 ans	38,9 ans	39,2 ans

➤ Répartition selon le sexe :

La répartition de nos patients selon le sexe met en évidence une nette prédominance féminine avec 60% de femmes contre 30 % d'hommes, ce qui correspond à un sex-ratio de 1,5, d'une valeur voisine à celle retrouvée dans la littérature, 2,26 pour Bernet –Bernady et pour Coustans, 2 pour Confavreux, 2 pour Aniba au Maroc, et 1,8 pour Draï en Algérie [115, 116, 119,120].

Tableau 8 : Sex-ratio.

Auteur	Sex-ratio
Confavreux	2
Bernet–Bernady	2,26
Coustans	2,26
Ben Hamida	1
Al Zemmouri	1
Aniba	2
Drai	1,8
Kamli	2,4
Abad	2,3
Ammar	1,94
Notre série	1,5

2- Symptômes cliniques :

Nous avons comparé nos résultats à ceux rapportées par Ammar et deux séries réalisées au Maroc, l'une a Fès et l'autre à Rabat. La répartition des signes cliniques révélateurs est tout en accord avec celle de différentes séries

Tableau 9 : Fréquence des signes cliniques.

	Notre série	Abad	Kamli	Ammar
Signes moteurs	75%	64,6%	91,66%	91,66%
Signes sensitifs	22%	38,1%	77,78 %	22%
Syndrome cérébelleux	20%	28%	54,16%	-
Signes visuels	20%	13,3%	16,67%	20%

3- Formes cliniques :

La classification des formes évolutives de SEP sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Les patients porteurs du diagnostic « SEP » étaient répartis selon les formes évolutives définies par Lublin et Reingold.

La répartition selon les 3 formes retenues était 80% SEP RR, 12 % de PP et de 8 % de SP.

Notre série trouvait une proportion supérieure des formes RR par comparaison aux autres séries, qui situaient cette fréquence entre 60 et 70%.

Cependant la proportion des formes PP est inférieure à celle établies par ces différentes études, mais conforme à celle d'une étude lilloise à 15 %, et à celle de Poser à 12,7 % [123]. Au Maghreb, en dehors de l'étude de Draï menée en Algérie, les travaux réalisés retrouvent près de 50% de formes PP (50% pour Ben Hamida au Tunisie, 42,3% pour Al Zemmouri, 57 % pour Aniba au Maroc). Ces résultats montrent que la SEP maghrébine se caractérise par une forte proportion des formes PP. Mais dans certains cas, certains symptômes anciens spontanément résolutifs ne sont jamais rapportés, et au lieu de retenir une forme SP, les patients sont classés PP.

Tableau 10 : Fréquence des formes cliniques.

	Notre Série	Al Zemmour	Kamli	Abad	Draï	Ammar
Forme RR	80 %	40 %	43 %	38,4%	70 %	-
Forme PP	12 %	42,8 %	31,96 %	31,2%	10 %	25 %
Forme SP	8 %	7,1 %	13,88 %	10,4%	20 %	-

4- Paraclinique :

➤ Potentiels évoqués :

Outils diagnostiques mineurs de la classification de McDonald pourtant ils permettent d'apporter des arguments essentiels en faveur de la dissémination spatiale, critère indispensable pour un diagnostic fiable et précoce.

Les PEV ont été réalisés chez **96%** des patients, des anomalies étaient retrouvées parmi 34 d'entre eux (70%). Voisine avec des anomalies aux valeurs retrouvées dans la littérature, 67% selon Hess et Ravnborg, 70% selon Rossini et 85% selon Schumacher [124-125-126-127]

Tableau 11 : Sensibilité des Potentiels évoqués visuels

Auteur	Hess et Ravnborg	Rossini	Schumacher	Fischer	Notre série
Sensibilité	67	70	85	45,1	70

➤ Ponction lombaire et étude du LCR :

Tous nos patients avaient bénéficié d'une PL avec une électrophorèse des protéines. La PL était anormale chez 33 patients (67,4%), En effet sa sensibilité est très élevée dans les SEP définies : de 70 à 80% sur la base du profil oligoclonal de distribution des IgG, à 90% selon Frederikson et Whitaker, jusqu'à 95% avec aide de l'isoélectrofocalisation. La répartition oligoclonale des IgG du LCR aurait même une sensibilité de 100%, supérieure à celle de l'IRM encéphalique, selon les résultats d'une série de 62 patients SEP à Los Angeles. [126-127].

Tableau 12 : Sensibilité des ponctions lombaires

Auteur	Reiber	McLean	Frederikson	Kamli	Notre série
sensibilité	70-80	95	90	58,97	67,4

5- Traitement :

➤ **Traitement de poussée :**

Tous nos patients avaient bénéficié de bolus de méthylprédnisolone (MP) à la dose de 500mg pendant 5 jours au moment des poussées

➤ **Traitement de fond :**

Dans notre étude, 33 patients (70%) inclus dans notre série ont bénéficié d'un traitement de fond, 28 soit (60%) ont reçu un traitement de fond à base d'immunomodulateurs et 5 soit (10%) de patients ont bénéficié d'un traitement de fond à base d'immunosuppresseurs. Dans la série du CHU Fès les cures mensuelles de méthyl prédnisolone avaient constitué le principal traitement de fond (72,24% des cas), suivis par l'Interféron β (13,89%), l'azathioprine (9,72%), le cyclophosphamide (5,56%), puis la mitoxantrone. Seuls 16 patients ont pu bénéficier d'un traitement immunomodulateur pour Ammar et al.

Le pourcentage relativement élevé des patients ayant pu bénéficier d'un traitement immunomodulateur, très onéreux, par comparaison aux séries maghrébines peut être expliqué par le caractère récent de notre série et la nature des patients recrutés qui bénéficient presque tous d'une couverture sociale.

Tableau 13 : comparaison entre les résultats de notre série et celle de Tunisie (Ammar...)

Paramètres	Notre série	Série Tunisienne (Ammar...)
Nombre de cas	49 (Service)	1074 (Institut national)
Durée	12 ans (2000 à 2011)	26 ans (1974 à 2000)
Age	39,2	38,9
Sexe	60% F	66% F
Délai diagnostique	2 ans	3.8 ans
Signes révélateurs	Mot: 53%, Sensi : 42%, Visu: 37%	Mot:75%,Sensi:22% Visu:20%
Critères MD	100%	62% SEP certaine (Poser)
IRM	100%	59%
LCR	100%	85%
PEV	96%	62%
F. Cliniques	RR : 80%, SP : 12%, PP : 8%	RR+SP : 75%, PP: 25%
Immunomodulateurs	60% des cas, 86% des patients suivis régulièrement	1.4% (16 cas)
Immunosuppresseurs	10% des cas	2 cas



Conclusion



La Sclérose en plaques est une affection neurologique évolutive très fréquente. Elle est considérée comme une source de handicap fréquente chez l'adulte jeune. Du fait de cet âge de survenue de la maladie, la SEP touche les personnes au début de leur vie familiale et professionnelle, ce qui explique le retentissement qu'elle peut avoir sur leur vie personnelle, familiale et professionnelle et son coût économique est important du fait d'incapacités et de mises en inactivité (arrêts de travail, invalidités précoces).

La SEP a bénéficié ces dernières années d'une prise en charge standardisée : un terrain, une symptomatologie clinique et une évolution mieux connue, des examens complémentaires de réalisation hiérarchisée, d'interprétation uniformisée et des critères diagnostiques établis, afin d'aboutir à une décision thérapeutique standardisée.

Il est important de souligner que la prise en charge du patient SEP est multidisciplinaire, et ce à tous les stades de son évolution : médecins généralistes, neurologues, rééducateurs, urologues, doivent collaborer pour traiter les différents signes qui compliqueront le cours de la maladie, et pour assurer une bonne insertion professionnelle et sociale le plus longtemps possible.

Notre travail souligne les principales caractéristiques de la SEP, sa prise en charge diagnostique et thérapeutique dans notre service. Nous avons pu mettre en évidence la correspondance du profil global de notre série avec celui d'autres séries dans la littérature.

Il apparaît que 80% des patients ont un âge entre 20 et 45 ans, le sex-ratio de 1,5 montre une nette prédominance féminine. Les atteintes motrices, sensitives, visuelles et cérébelleuses sont au premier plan en fréquence et en

intensité. La plus part de notre patients ont bénéficiés des examens complémentaires (100% pour IRM, 100% pour LCR, 96% pour PEV). La place du traitement par immunosuppresseurs 60% du traitement de fond, est très importante par rapport à d'autres séries.



Résumé



RESUME

Titre : La sclérose en plaques : Expérience du service de neurologie de l'hôpital militaire de Meknès, à propos de 49 cas.

Auteur : Ali AKJAY.

Mots clés : Sclérose en plaques, épidémiologie clinique, étude rétrospective.

Nous rapportons dans cette étude 49 cas de SEP, colligés au service de Neurologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail, sur une période de 12 ans entre janvier 2000 et Décembre 2011.

L'âge moyen au moment du diagnostic de la maladie était de 39,2 ans, 80 % des patients étaient âgés entre 20_45 ans avec une nette prédominance féminine (SR=1,5).

Les principaux signes cliniques étaient représentés par les signes moteurs dans 75% des cas, sensitifs dans 22 %, cérébelleux dans 20% alors que les signes visuels ne représentaient que 10 %.

Les formes évolutives étaient de type RR dans 80% des cas, PP dans 12 % et SP dans 8 % des cas.

En plus du traitement des poussées, 60 % de nos patients étaient sous immunomodulateurs et 30% sous immunosuppresseurs. Les stratégies thérapeutiques étaient globalement conformes aux recommandations.

ABSTRACT

Title: Multiple sclerosis: experience of neurology department of military hospital of Moulay Ismail in Meknes, about 49 cases.

Author: Ali AKJAY.

Keywords: Multiple sclerosis, clinical epidemiology, retrospective study.

We report in this study 49 cases of multiple sclerosis, collected at the neurology department of military hospital of Moulay Ismail in Meknes, over a period of 12 years between January 2000 and December 2011.

The average age of diagnosis of the disease was 39, 2 ans. 80 % of patients between 20 and 45 years, with a marked female predominance (SR =1, 5).

Main clinical signs were represented by motor symptoms in 75 % of the cases, sensory symptoms in 22 %, cerebellar in 20 %, while the visual signs represented only 20%.

The evolutionary forms were relapsing-remitting multiple sclerosis in 80% of the cases, PP (primary progressive multiple sclerosis) in 12 % and SP (secondary progressive multiple sclerosis) in 8 %.

Besides the treatment of the pushes, 60 % of our patients immunomodulatory drug and 30% immunosuppressive drug.

The therapeutic strategies were globally in accordance with the recommendations.

ملخص

العنوان: التصلب اللويحي: تجربة مصلحة الأمراض العصبية في المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس: دراسة حول 49 حالة.

من طرف: علي أفجي

الكلمات الأساسية: التصلب اللويحي المتعدد، سريري، دراسة استعادية.

نورد في هذه الدراسة 49 حالة التصلب اللويحي متعدد تمت تجميعها في مصلحة الأمراض العصبية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس على مدى 12 سنة ما بين يناير 2000 و دجنبر 2011.

يبلغ متوسط العمر وقت التشخيص 39.2 سنة وتمثل الفئة العمرية ما بين 20 و 45 سنة 80% من مجموع المرضى، ويتضح من خلال نسبة الجنس البالغة 1.5 هيمنة الجنس النسوي على مجموع الحالات.

أما أهم الأعراض فهي الأعراض الحركية بنسبة 75 %، الأعراض الحسية بنسبة 22 % ، اضطرابات مخيخية بنسبة 22% بينما فقط 10 % من المصابين لهم اضطرابات بصرية.

الأشكال التطورية كانت على شكل التصلب اللويحي المتعدد المتردد الراجع بمعدل 80%، التصلب اللويحي المتعدد المترقي الأولي بنسبة 12% ثم التصلب اللويحي المتعدد المترقي الثانوي بنسبة 8 %.

زيادة على علاج الهجمات الحادة، 60 % من المرضى كانوا تحت العلاج بمعدلات المناعة و 30% تحت العلاج بمثبطات المناعة.و قد كانت استراتيجيات العلاج إجمالاً مطابقة للتوصيات.



Références :



- [1] **S. Jeannin, V. Bourg, F. Berthier, C. Lebrun.** Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice (à propos d'une cohorte de 76 patients). Thèse en médecine: N 44; Nice: 2005.
- [2] **Kurtzke J.F.** A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1975; 51: 110-157.
- [3] **Kurtzke J.F.** Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *J Neurovirol.* 2000; 6 Suppl 2: S134-40.
- [4] **Kurtzke J.F., Delasnerie-Laupretre N.** Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 93(2-3): 110-17.
- [5] **Radhakrishnan K., Ashok PP., Sridharan R., Moussa ME.** Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya. *J neurol Sci* 1985 ;70(1) :39-46.
- [7] **Moreau T.** Epidemiology of MS: lucky Swedish women. *La Lettre du Neurologue* ; vol XVI ; n : 9. Novembre 2012.
- [8] **Vukusic S, Moreau T, Bouhour F, Adeleine P, Confavreux C.** Sclérose en plaques : évolution spontanée, histoire naturelle. *Rev Neurol (Paris).* 2001 Sep; 157 (8-9 Pt): 753-756.
- [9] **Ebers GC.** Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Mar; 7(3): 268-77.
- [10] **Jersild C, Svejgaard A.** HLA antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1972;1:1240-1

- [11] **Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL.** The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet.* 2008 Jul; 9(7):516-26. [12] **Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL,** Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study. *Engl J Med.* 2007 Aug 30;357(9):851-62.
- [13] **De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT et al.** Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2009 Jul; 41(7):776-82.
- [14] **David A. Lyons, Stephen G. Naylor, Anja Scholze, William S. Talbot.** Kif1b is essential for mRNA localization in oligodendrocytes and development of myelinated axons. *Nat Genet.* 2009 July; 41(7): 854–858.
- [15] **Gale A, Martyn CN.** Migrant studies in multiple sclerosis. *Pog Neurobiol.* 1995; 47: 425- 48.
- [16] **KURTZK JF, Heltberg A.** Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol.* 2001 Jan; 54(1): 1- 22.
- [17] **Ascherio A.** Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8: 331- 3.
- [18] **Ascherio A, Munger KL.** Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007 Apr; 61(4): 288-99.
- [19] **Kakalacheva K, Lünemann JD.** Environmental triggers of multiple sclerosis. *FEBS Lett.* 2011 Dec 1; 585(23):3724-9.

- [20] **Hughes LE, Smith PA, Bonell S, Natt RS, Wilson C, Rashid T, Amor S, Thompson EJ, Croker J, Ebringer A.** Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp, *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003 Nov; 144 (1-2):105-15.
- [21] **Ascherio A, Munger KL.** Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: non infection factors. *Ann Neurol.* 2007 Apr; 61: 504-13.
- [22] **Soilu-hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkila A, Viljanen M.** 25-hydroxyvitamin d levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005;11:266-71.
- [23] **Brown SJ.** The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2006 Jun; 40(60):1158-61.
- [24] **Rise T, Nortvedt MW, Ascherio A.** Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology.* 2003 Oct 28; 61(8):1122-4.
- [25] **Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, Olsson T, AlfredssonL.** Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain.* 2011 Mar; 134(Pt 3):653-64.
- [26] **Mauricio F. Farez, Jorge Correale .** Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology* July 2011, Volume 258, Issue 7, pp 1197-1206.
- [27] **Comenge Y, Girard M.** Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: adding the credibility of molecular biology to an unusual level of clinical and epidemiological evidence. *Med Hypotheses* 2006; 66: 84-86.

- [28] **David brrasat.** Physiologie de la SEP. LA PRESSE MEDICALE. 39, (3) ; mars 2010.
- [29] **Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, et al.** The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009; 282(1-2)
- [30] **Rohit Bhatia, Abhishek, Kameshwar Prasad.** Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Multiple Sclerosis: A note for caution .Ann ind acad Neurol.2012 Jan ;15 (1):2-5
- [31] **PETERS G. Multiple sclerosis. In: Minckler J, ed.** Pathology of the nervous system. New York: McGraw Hill, 1968, p. (821-843).
- [32] **Seilhan D., Hauw J. J.** Anatomopathologie. CD-ROM Encyclopédie Neurologie. Enselec, 2001, Paris.
- [33] **Deloire-Grassin MS, Brochet B, Quesson B et al.** In vivo evaluation of remyelination in rat brain by magnetization transfer imaging. *J Neurol Sci* 2000 Sep 1; 178(1):10-6
- [34] **Newman Nj.** Optic neuropathy. *Neurology* 1996; 46: 351-322.
- [35] **Tilikete C, Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vardanian C, Pélisson D, Vighetto A.** Persistent ocular motor manifestations and related visual consequences in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Sep; 1233: 327-34.
- [36] **Matthews B.** Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, ed. *McAlpine's multiple sclerosis.* London: Churchill Livingstone, 1998; 145-190.

- [37] **Barnes D, McDonald WI.** The ocular manifestations of multiple sclerosis. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 863-868.
- [38] **Brochet B, Michel P, Henry P.** Pain complaints in outpatients with multiple sclerosis: description and consequences on disability. *Pain Clin* 1992; 5: 157-164
- [39] **Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD.** Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1995; 10: 5418-423).
- [40] **Meaney J F, J W Watt, P R Eldridge, G H Whitehouse, J C Wells, J B Miles:** Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:253-259
- [41] **DE sèze, Arndt C.** Névrite optique rétrobulbaire et neuromyéélite optique. *Rev Neurol (paris).* 2010 Dec; 166 (12) : 966-9.
- [42] **Zhang Y, Chen X, Wang X, Cao L, Dong Z, Zhen J, Li G, Zhao Z.** A clinical epidemiological study in 187 patients with vertigo. *Cell Biochem Biophys.* 2011 Mar; 59(2): 109-12.
- [43] **Amarenco G, Bosc S, Boiteau F.** Les complications urologiques de la sclérose en plaques, 180 cas. *Presse Méd.* 1996; 25: 1007-1010.
- [44] **Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA.** Urinary, fecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol .* 1999; 246: 1027-1032.

- [45] **Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, Van Kerrebroeck PE.** Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple Sclerosis. *J Urol*. 1995 Jul; 154(1):169-73.
- [46] **Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S et al.** Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341-1348.
- [47] **Lebrun C, Cohen M.** La dépression dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol*. 2009 Mars ; 165 Supp 4: S156-62.
- [48] **Ouallet JC, Brochet B.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 2004, 17-066-A-60.
- [49] **J.F. Freal, G.H. Kraft, J.K. Coryell.** Symptomatic fatigue in MS *Arch. Phys. Med. Rehabil*, 65 (1984), pp. 135–138.
- [50] **J.D. Fisk, A. Pontefract, P.G. Ritvo, C.J. Archibald, T.J. Murray .**The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis *Can. J. Neurol. Sci*, 21 (1) (1994), pp. 9–14.
- [51] **Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al.** Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. J Neurol Sci*. 2000 Sep 1; 178(1):10-6.
- [52] **S. Vukusic.** Multiple sclerosis and pregnancy. *La Lettre du N*; vol XVI – n: 6- juin 2010.

- [53] **Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis TP, Moreau T.** Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-291
- [54] **D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM** Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan; 81(1):38-41.
- [55] **Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al.** Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Aug; 66(8): 958-63.
- [56] **JH Simon, D Li, A Traboulsee, PK Coyle, DL Arnold, F. Barkhof . JA Frank, R Grossman, DW Paty, EW Radue and J.S. Wolinsky.** Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. *Am J neuro radiol*. 2006; 27: 455-61.
- [57] **Brück W, Bitsch A, Kolenda H, Brück Y, Stiefel M, Lassmann H.** Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol*. 1997 Nov;42(5):783-93.
- [58] **Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA.** Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology*. 2005 Jul; 236(1): 254-60.
- [59] **Van Walderveen M.A.A, Kamphorst W, Scheltens P, Van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J.** Histopathology correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1282- 8.

- [60] **Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA et al.** Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008 Sep; 64(3):247-54.
- [61] **Rashid W, Davies GR, Chard DT, Griffin CM, Altmann DR, Gordon R et al.** Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Jan; 77(1):51-5.
- [62] **Tintore M., Rovira A, Rio J, et al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 2003, vol 60, p. 27-30.
- [63] **Korteweg T., Tintore M., Uitdehaag B., et al.** MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurology*, 2006, vol 5, p. 221-227.
- [64] **Polman C. H., Reingold S. C., Edan G., et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology*, 2005, vol 58, p. 840-846.
- [65] **Swanton J. K., Fernando K., Dalton C. M., et al.** Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2006, vol 77, p. 830-833.
- [66] **Rovira A., Leon A.** MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: An Over view. *European Journal of Radiology*, 2008.02.044.

- [67] **Fazekas F., Offenbacher H., Fuchs S., Schmidt R., Niederkom K., Homer S., Lechner H.** Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 1988, vol 38, p. 1822-1825.
- [68] **Keegan B. M., Giannini C., Parisi J. E., et al.** Sporadic adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids mimicking cerebral MS. *Neurology*, 2008, vol 70, p. 1128-1133.
- [69] **Fazekas F., Barkhof F., Filippi M., Grossman R. I., LI D. K. B., Mcdonald W. I., Mcfarland H. F et al.** The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 1999, vol 53, n° 3, p. 448-456.
- [70] **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 Mar 20; 353(9157):964-9.
- [71] **Bar-Zohar D, Agosta F, Goldstaub D, Filippi M.** Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. *Mult Scler*. 2008 Jul; 14(6):719-27.
- [72] **Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al.** Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar; 131(Pt 3): 808-17.

- [73] **Fischer E, Rudick RA, Simon JH et al.** Eight year follow-up study of brain atrophy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002.59(5):1412-20.
- [74] **Korteweg T, Tintoré M, Uitdehaag B et al.** MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006 Mar; 5(3):221-7.
- [75] **Río J, Rovira A, Tintoré M et al** Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2008
- [76] **Havrdova E, Galetta S, Hutchinson et al.** Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the **Natalizumab** Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *May;14(4):479-84.*
- [77] **Brex P. A., Ciccarelli O., O’riordan J. I., Sailer M., et al.** A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, vol 346, p. 158-164.
- [78] **Hiehle J. F., Grossman R. I., Ramer N. K., Gonzalez-Scarano F., et al.** Magnetization transfer effects in MR-detected multiple sclerosis lesions: comparison with gadolinium-enhanced spin-echo images and non-enhanced T1-weighted images. *American Journal of Neuroradiology*, 1995, vol: 16, p. 69-77.
- [79] **Barkhof F.** The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *CurrentOpinion in Neurology*, 2002, vol : 15, p. 239-245
- [80] **Filippi M., Rocca M. A.** MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *Journal of Neurology*, 2005, vol 252(S5), p. 16-24.

- [81] **Filippi M., Rocca M. A.** Magnetic resonance imaging techniques to define and monitor tissue damage and repair in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2007, vol 254 (SI), p. I55-I62.
- [82] **Davie C. A., Hawkins C. P., Barker G. J., et al.** Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 1994, vol: 11, p. 49-58.
- [83] **Lee M. A., Blamire A. M., Pendlebury S., et al.** Axonal injury or loss in the internal capsule and motor impairment in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 2000, vol 57, p.65-70.
- [84] **Casez O.** Place de la ponction lombaire dans la SEP. *La Lettre du neurologue* .Vol XVI. N : 2 ; février 2012.
- [85] **Labauge P, Moureau.** Nouveaux critères 2011 de la sclérose en plaques : le nombre ne fait pas la qualité. *La Lettre du Neurologue* ; vol XV ; n : 10. Décembre 2011.
- [86] **Société marocaine de Neurologie** .Consensus diagnostique et thérapeutique sur la Sclérose en Plaques ; Journées d'Automne de la SMN Casablanca, 13et 14 nov 2009.
- [87] **LUBLIN F. D., REINGOLD S. S.** Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 1996, vol 46, n° 4, p. 907-11.
- [88] **Freeman L, Fromont A, Zéphir H.** Congrès réunion. *La Lettre du Neurologue* N° 7 - Septembre 2012.

- [89] **LYON-CAEN O., CLANET M.** La sclérose en plaques. Paris: John Libbey Eurotext, 1997, 144p.
- [90] **Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA.** Plasmapheresis in acute episodes of Fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology*. 1993 Jun; 43 (6):1100-4.
- [91] **Keegan M, MD FRCP(C), A. A. Pineda, MD, R. L. McClelland, PhD, C. H. Darby, MSc, M. Rodriguez, MD** and Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response *Neurology* ; Jan 8; 58(1): 143- 6.
- [92] **O. Gout , C. Bensa , R. Assouad.** Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 575–580.
- [93] **Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al.** Intramuscular interferon beta for disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285–94.
- [94] **PRISMS** (Prevention of relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in multiple sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498–504.
- [95] **Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al.** Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs., Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903–14.
- [96] **Comi G.** Betaferon efficacy yielding outcomes of a new dose in multiple sclerosis (BEYOND study) European Charcot foundation symposium. Italy: Fiuggi; 2007.

- [97] **Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al.** Intramuscular interferon beta therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:898–904.
- [98] **Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al.** Effect of early versus delayed interferon beta 1-b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370:389–97.
- [99] **Comi G, A Carra, F Fazekas, Rieckmann P, Bajenaru O, Hillert J, et al.** For the preCISe study Group. Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome: subgroup analyses. Poster P32, ACTRIMS/ECTRIMS 2008.
- [100] **Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al.** Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576–82.
- [101] **Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.** AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354: 899–910.
- [102] **Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al.** SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.

- [103] **Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL**, Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2005;353:369-374.
- [104] **Fidler JM, DeJoy SQ, Gibbons Jr JJ**. Selective immunomodulation by the anti-neoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of lymphocyte of B lymphocyte function. *J Immunol*. 1986; 137: 727–32.
- [105] **Stewart DJ, Green RM, Mikhael NZ, Montpetit V, Thibault M, Maroun JA**. Human autopsy tissue concentrations of mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:1255–61.
- [106] **Edan G, Morrisey SP, Hartung HP**. Use mitoxantrone to treat multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. 2nd edition London: Martin Dunitz; 2003. p. 403–27.
- [107] **Weise G, Buttman M**. New disease-modifying and symptomatic therapeutics for multiple sclerosis. *MMW Fortschr Med*. 2012 Apr 19; 154(7): 64-6.
- [108] **Goodkind E., Rudick A., Vanderbrug Medendorp, Daughtry M, Schwetz K. M, Fischer J., Van Dyke C**. Low dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 1995, vol 37, n° 1, p. 30-40.
- [109] **Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M**. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1225-1230.

- [110] **Caroline Papeix, Catherine Lubetzki, Olivier Lyon-Cean.** Traitements actuels de la sclérose en plaques. Presse médicale; 2010; 39: 381-388.
- [111] **Craig J Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M.** A randomized controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1225-1230.
- [112] **Litwiller SE.** Treatment of bladder and sexual dysfunction: Rudick RA, Goodkin DE, eds. Multiple sclerosis therapeutics. London: Martin Dunitz, 1999; 489-516.
- [113] **Lubetzki C, Willams A, Stankoff B. Promoting repair in multiple sclerosis: problems and prospects.** Rev Prat 2006; 56:1347-56
- [114] **Vermersch P.** Sclérose en plaques: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution. La revue du praticien 2000 ; 50 : 189-97.
- [115] **Confavreux C, Aimard G, Devic M. (1980b).** Evolution et pronostic de la sclérose en plaques. Rev Prat, 30 : 2089-96.
- [116] **Bernet-Bernady P, Preux PM, Preux C, Dumas M, Vallat JM, Couratier P.** Etude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS. Rev Neurol (Paris). 2000 Jan ; 156 (1) : 41-6.
- [117] **Coustans M, Le Duff F, Brunet P, Le page E, Chaperon J, Edan G.** Facteurs pronostiques de la sclérose en plaques : résultats d'une étude de 1243. 156 (suppl: 1) : S 50.

- [118] **Abadi F, El Alaoui Faris M.** Epidemiologie clinique de la sclérose en plaques, en milieu hospitalier (à propos de 186 cas). Thèse en médecine N168 .Rabat 2012.
- [119] **Aniba K, Louhab N, Hamdi J, Kissani N. (2004).** Profile of multiple sclerosos in South Morocco. Eur Neurol, 11(Suppl.2): 183-331. EFNS P2316.
- [120] **Drai R, Amrar Z, Baadoud N et al. (2005).** Estimation de la prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida-Algérie. Rev neurol, 161(4): Fe9.
- [121] **KAMLI A. BELAHSEN M, F.** La sclérose en plaques (à propos d'une cohorte de 72 patients). Thèse en médecine N44 .Fès 2009.
- [122] **Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A. (1980).**La sclérose en plaques au Maroc. Mar med, 11(4) : 419-426.
- [123] **Ben Hamida M. (1977).** La sclérose en plaques en Tunisie : Étude clinique de 100 observations. Rev Neurol, 133(2) : 109-117.
- [124] **Poser S, Raun NE, Poser W. (1982a).** Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 66: 355-362.
- [125] **Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schrefer TN.** Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1987 Dec; 22 (6): 744-52.
- [126] **Fischer C, Mauguiere F, Ibanez V, Courjon J.** Visual ; early auditory and somatoensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases). Rev Neurol. 1986; 142: 517-23.

- [127] **Ravnborg M, Liguori R, Chrisiansen P, Larsson H, Sorensen PS.** The diagnosis reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*. 1992 Jul; 42 (7): 1296-301.
- [128] **Schumacher GA, Beebe G, Kibler RE et al.** Problems of experimental trials in multiple sclerosis: report by a panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1965; 122: 552-68.
- [129] **Rossini PM, Zarola F, Floris R, Aernardi G, Perretti A, Pelosi L, Caruso G, Caramia MD.** Sensory (VEP, BAEP, SEP) and motor-evoked potentials, liquor and magnetic resonance findings in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1989;29 (1): 41-7.
- [130] **Reiber H, Felgenhauer K,** Protein transfer at the blood-cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chem Acta*. 1987; 163:319-328.
- [131] **McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ.** A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological diseases using isoelectric focusing the Log Ig G-Index. A comparison and diagnosis application. *Brain*; 1990 Oct; 113 (Pt 5): 1269-89.
- [132] **J, Frederikson S, Gallo P, Grimaldi LM, Gronning M, et al.** Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosur Psychiatry*. 1994 Aug; 57 (8): 897-902.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

التصلب اللويحي المتعدد:

تجربة مصلدة الأمراض العصبية

بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس

دراسة حول 49 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : علي أقجعي

المزداد في: 06 شتنبر 1986 بالرشدية

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التصلب اللويحي المتعدد – وبائيات سريرية – دراسة استرجاعية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد : عبد الهادي رويمي
أستاذ في طب الجهاز العصبي
السيد : عبد الإله طاريب
أستاذ في علم الصيدلة
السيد : أحمد بورزا
أستاذ في طب الجهاز العصبي
السيد : حسن بومدين
أستاذ في طب الأشعة