

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 14

SCLEROSE EN PLAQUES
ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Najib BAHROU

Né le 18 Septembre 1991 à Ouezzane

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Sclérose en plaques – Handicap majeur – Atteinte sensitivo-motrice –
Atteinte cognitive - Interférons.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. A. ZRARA

Professeur de Microbiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

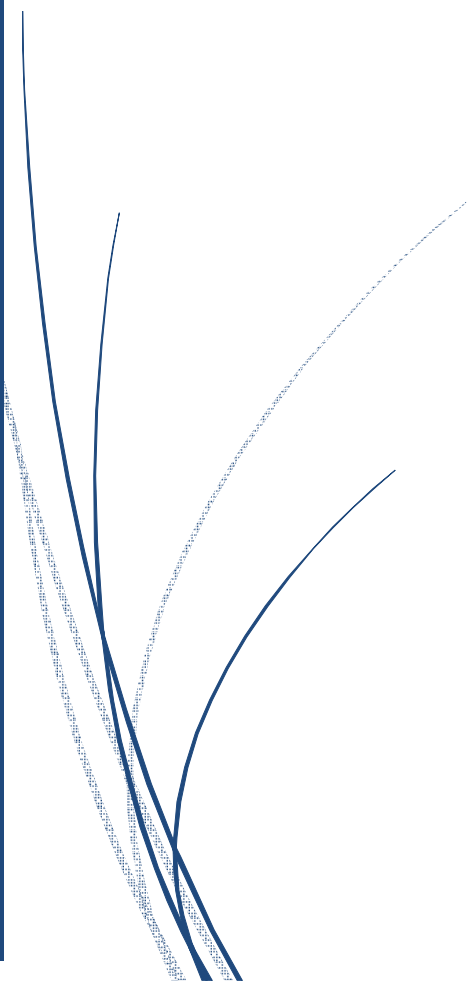
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en
famille...*

*Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la
vie...*

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup papa...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...

A ma chère petite famille

A ma mère

Je sais que tu as beaucoup supporté pour notre bonheur...

Je sais que papa te manque aussi...

Mais j'espère que ce jour...

Tu seras la plus heureuse au monde...

J'espère que tu es fière de moi...

Je t'aime...

A mes sœurs

Je vous remercie infiniment pour votre aide...

Sans vous, ma thèse n'aurait pas vu le jour...

Je vous remercie aussi pour tous les moments de rire et de folie...

Et j'espère que l'avenir sera plein de belles choses pour nous tous...

Je vous aime...

A mon frère

En fait tu es mon petit bébé...

Tu es la fleur de notre famille...

Je me rappelle très bien encore du jour de ta naissance...

C'était le plus beau jour pour nous tous...

Je t'aime petit chou...

A mes cousins et cousines

*Je n'oublierai jamais les souvenirs d'enfance que, j'espère, partagerons
aussi avec nos enfants...*

A mon amie Chaimae

Ta sagesse, tes précieux conseils et ton soutien moral m'ont tellement aidé à surmonter certaines phases critiques qui m'ont survenues.

Puisse Dieu te garde et t'accorde une bonne santé, avec mes meilleurs vœux.

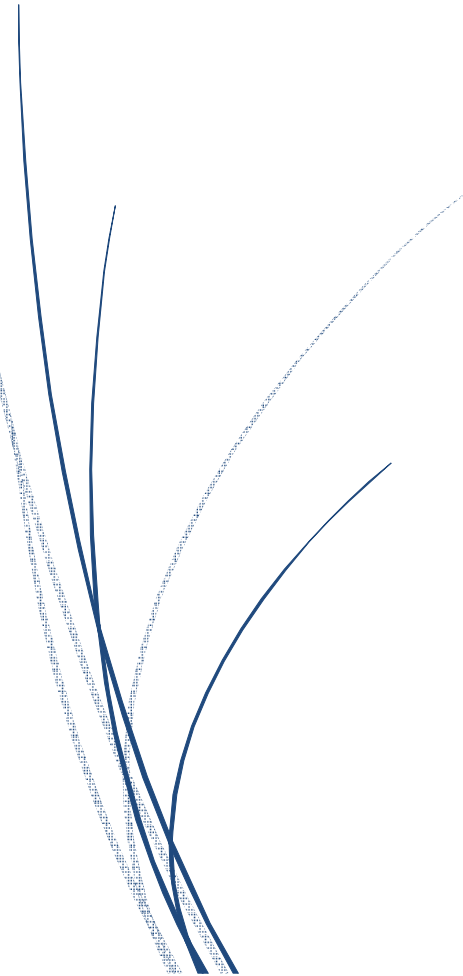
A mes amis

Surtout : Mourad, Adnane, Youssef, Kamal...

Veillez trouver ici, l'hommage de mon affection et ma reconnaissance pour votre amitié qui marquera mes souvenirs.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Monsieur GAOUZI Ahmed

Professeur de Pédiatrie

Hôpital d'enfants de rabat

Je vous remercie pour l'honneur que vous avez fait en présidant mon jury de thèse. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma gratitude pour la chance et le privilège que vous m'avez donnés de travailler sous votre direction malgré vos nombreuses préoccupations

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame EL HAMZAOUI Sakina

Professeur de Bactériologie

Hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat

Je me rends compte combien en pareille circonstance la force des mots est peu de chose pour vous exprimer mes remerciements .Vous m'avez fait confiance et accepté d'encadrer ce travail avec toute votre amabilité.

Je resterai fidèle à vos principes de valeur, sincèrement attachée à votre personne, aux immenses qualités humaines, et infiniment reconnaissante

A notre maître et juge de thèse

Madame TELLAL Saida

Professeur de Biochimie clinique

Hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat

Permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude et ma profonde admiration pour avoir accepté sans réserve aucune d'évaluer cette thèse à sa propre valeur, et de me faire part de vos remarques pertinentes qui ont contribué au perfectionnement du présent travail. Votre simplicité et votre modestie sont l'exemple de la signification morale de notre profession.

A notre maître et juge de thèse
Madame MESSAOUDI Nezha
Professeur d'Hématologie biologique
Hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect
et de notre sincère reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur SEKHSOUKH Yassine

Professeur de Microbiologie

Hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat

Mes sincères remerciements pour avoir accepté de répondre au souhait de vous avoir siéger parmi les membres du jury ,et pour l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant de juger ce travail ,et de contribuer à son élaboration dans sa présente forme .Veuillez accepter l'expression de mes considération les plus distinguées.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur ZRARA Abdelhamid

Professeur de Microbiologie

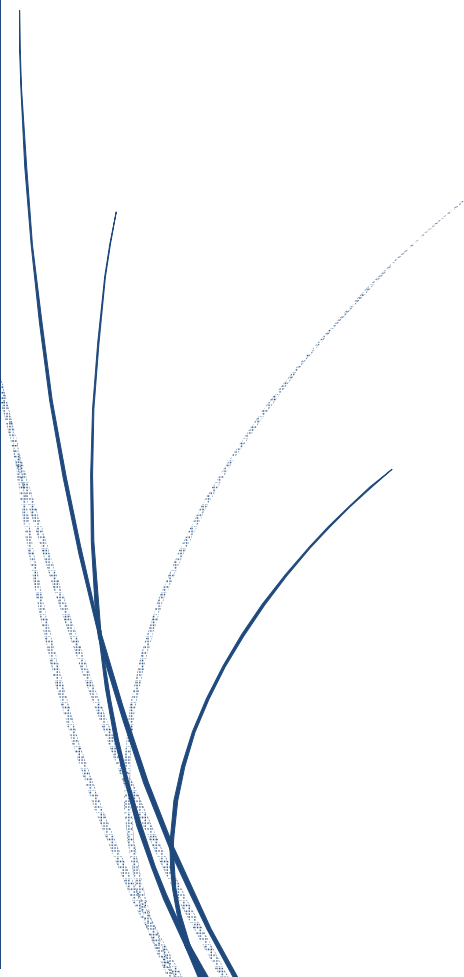
Hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat

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.*



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Listes des abréviations

- ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme
- HR** : Hazard-ratio (rapport de risque)
- HTLV I** : Humain T leukemia virus I
- LT** : Lymphocyte T
- OR** : Odds-ratio
- PEV** : Potentiel évoqué visuel
- RMN** : Résonance magnétique nucléaire
- RR** : Risque relatif
- SB** : Substance blanche
- sep** : Sclérose en plaque
- SG** : Substance grise
- SNC** : Système nerveux central

Liste des figures

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

Figure 2 : Organisation de la Substance grise.

Figure 3 : Coupe sagittale du cervelet.

Figure 4 : Coupe transversale schématisée de la moelle.

Figure 5 : Structure d'un neurone.

Figure 6 : Propagation de l'influx.

Figure 7 : Conduction saltatoire.

Figure 8 : Risque relatif pour la SEP en fonction des combinaison d'allèles au locus HLA-DRB1.

Figure 9 : Incidence de la SEP en fonction de l'infection par l'EBV.

Figure 10: La synapse immunologique.

Figure 11: Le natalizumab perturbe le passage des lymphocytes à travers la barrière hématoencéphalique en inactivant une molécule d'adhésion(le VLA-4).

Figure 12: Bande oligoclonale à l'EPP chez un patient atteint de la SEP.

Figure 13: Plaques bien limitées dans la substance blanche hémisphérique.

Macroscopie : inclusion en celloïdine, laque hématoxylique de Loyez

Figure 14: Démyélinisation à contours nets. Plaque centrée sur une veinule. Microscopie (x100).

Figure 15: Aspects histologiques de démyélinisation lors de la SEP.

Figure 16: axiales pondérées T1 : la lésion hypo intense frontale droite mais disparaît 8 mois plus tard, révélant ainsi un œdème passager et une démyélinisation.

Figure 18: Réhaussement par le Gadolinium des lésions de SEP durant 6mois chez une patiente de 25 ans.

Figure 19: IRM cérébrale, anomalies de signal du thalamus, du noyau lenticulaire, du bras postérieur et genou de la capsule interne droite chez un patient atteint d'un neurobehçet.

Figure 20: Schéma représentant les quatre formes d'évolution de la maladie.

Figure 21: Evolution et traitement de la sclérose en plaques.

Liste des tableaux

Tableau I : Vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

Tableau II : Critères diagnostiques de Mac Donald en 2001.

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

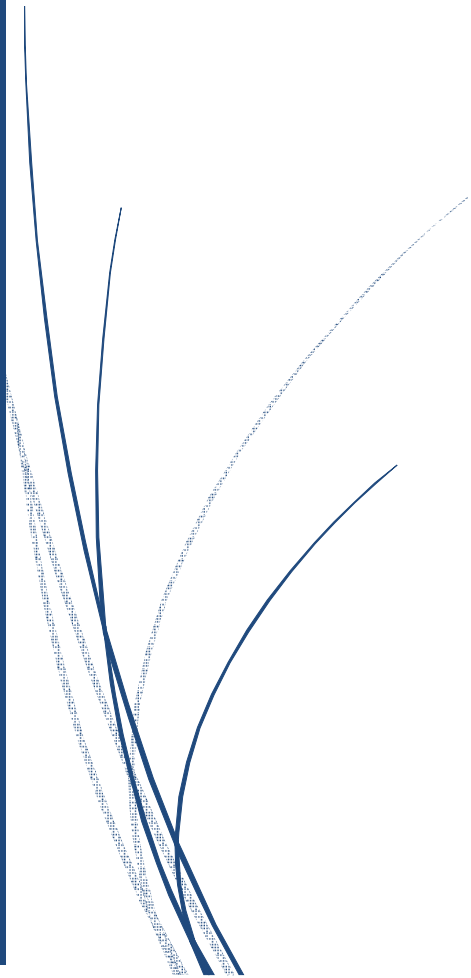
Tableau IV: critères de McDonald 2010.

Tableau V: Critères IRM 2010 de dissémination temporelle.

Tableau VI: EDSS: Expanded disability status scale.



SOMMAIRE



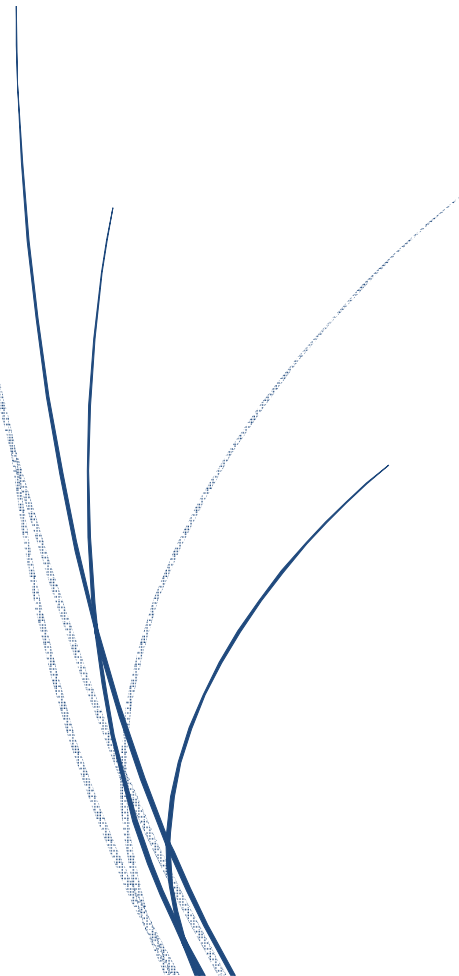
I. INTRODUCTION	2
II. HISTORIQUE	4
III. EPIDEMIOLOGIE	7
III.1. Fréquence	7
III.2. Répartition selon le sexe	9
IV. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE	11
IV.1. Rappel anatomique	11
IV.1.1. Système nerveux central (SNC)	11
IV.1.1.1. L'encéphale	11
IV.1.1.1.1 Le cerveau	11
VI.1.1.1.2. Le tronc cérébral	12
VI.1.1.1.3. Le cervelet	13
VI.1.1.2. La moelle épinière.....	14
VI.1.2. Les neurones	15
VI.2. Rappel physiologique	16
VI.2.1. Mécanisme de la propagation de l'influx	16
VI.2.2. conduction dans les axones myélinisés	18
VI.2.3. Les différences morphologiques et fonctionnelles entre les fibres myélinisées et non myélinisées	18
V. Etiopathogénie	20

V.1. Susceptibilité génétique	20
V.2. Facteurs environnementaux	23
V.2.1. Facteurs environnementaux infectieux	23
V.2.2. Les facteurs environnementaux non infectieux	27
V.3. Mécanismes physiopathologiques (auto-immunité)	30
V.4. Relation entre SEP et l'hépatite B	35
VI. DIAGNOSTIC POSITIF	40
VI.1. Manifestations clinique	40
VI.1.1. Atteinte pyramidale	40
VI.1.2. Atteinte cérébelleuse	40
VI.1.3. Atteinte sensitive	40
VI.1.4. Troubles visuels	41
VI.1.5. Troubles de la mémoire	41
VI.1.6. Troubles neuropsychologiques	41
VI.1.7. Troubles vésico-sphinctériens et sexuels	41
VI.1.7.1. Troubles urinaires	41
VI.1.7.2. Troubles du transit	42
VI.1.7.3. Troubles génito-sphinctériens	42
VI.1.8. Asthénie	42
VI.2. Paraclinique	43
VI.2.1. Biologie	43

VI.2.2. Profil anatomopathologique et SEP	44
VI.2.2.1. Aspects macroscopiques	44
VI.2.2.2. Aspects microscopiques	46
VI.2.3. Neuro-imagerie	47
VI.2.3.1. IRM conventionnelle	47
VI.2.3.2. IRM non conventionnelle	50
VI.2.4. Potentiels évoqués	50
VI.3. Critères diagnostique	51
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	60
VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC	64
VIII.1. Evolution	64
VIII.2. Pronostic	67
IX. APPROCHE THERAPEUTIQUE	69
IX.1. Traitement des poussées	69
IX.2. Traitement de fond	70
CONCLUSION.....	74
RESUME	76
ANNEXES	80
REFERENCES.....	84



INTRODUCTION



I. INTRODUCTION :

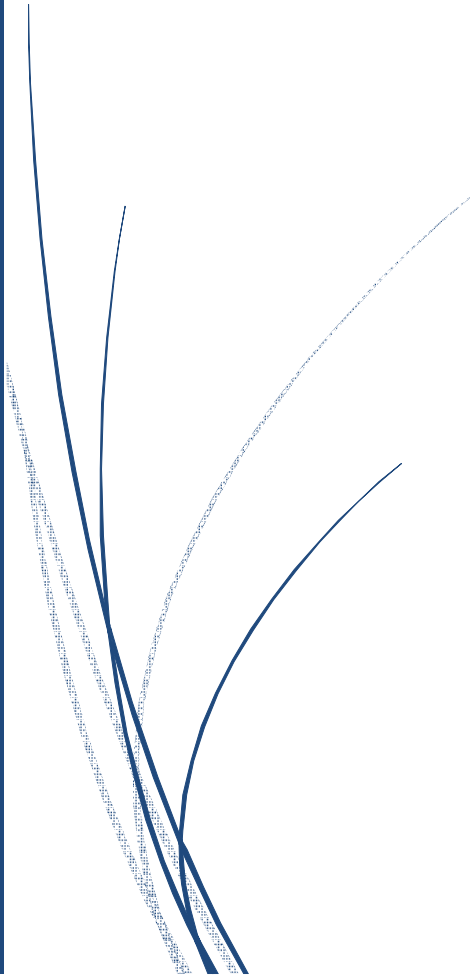
La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central Elle est caractérisée par l'apparition des plaques de démyélinisation et une perte progressive des axones; due à un conflit antigène anticorps affectant le système nerveux central. Il s'agit d'une maladie neurologique fréquente du jeune sujet.

De nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance de la physiopathologie, de l'épidémiologie, des caractéristiques cliniques, évolutives, des données des examens para cliniques, mais aussi de prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

Notre travail bibliographique a pour objectifs de déterminer la fréquence de la SEP au Maroc et dans le monde, de préciser la relation entre l'hépatite B, sa vaccination et la SEP et d'appliquer les moyens thérapeutiques actuels pour traiter la SEP.



HISTORIQUE



II. HISTORIQUE :

Depuis ses premières descriptions anatomiques, et pendant plus d'un siècle; de travaux consacrés à la sclérose en plaques, de nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance approfondie de cette pathologie.

C'est Jean-Martin Charcot (1825-1893), neurologue français, qui a donné la première description précise de la maladie et de son évolution en **1868**.

Autres événements ont suivi ou précédé cette date ainsi :

En 1824 : fut la première description détaillée du système nerveux ;

Avant Charcot, Jean Cruveilhier avait déjà rapporté, en 1835, les premières représentations des lésions de la sclérose en plaques ;

En 1838 : sur autopsie, il est possible de déceler les altérations du système nerveux due à la sclérose en plaques. (Robert Carswell, identifie et dessine les lésions) ;

En 1849, un médecin allemand, Friedrich Theodor von Friedrichs a diagnostiqué une sclérose en plaques pour la première fois chez un patient vivant ;

En 1863, Eduard Rindfleisch met en évidence un syndrome inflammatoire ;

En 1866, Edmé Félix Alfred Vulpian utilise, le premier, le terme de "sclérose en plaques", au lieu de l'ancien terme de "sclérose en taches ou en îles" ;

Des traitements à l'époque : consistaient en des doses d'argent, d'iode, d'arsenic, de moutarde, d'électrochocs et des bains d'eau froide.

Mais c'est Charcot qui a donné à la maladie son identité nosographique.

C'est le 14 mars **1868** que le Dr Jean Martin Charcot, fondateur de la neurologie moderne, donna une description des lésions observées dans la sclérose en plaques. C'est lui qui la nomma définitivement ainsi. Il la différencie de la maladie de Parkinson qu'il avait décrite quelques années plus tôt sous le nom de « paralysie agitante » (1861-1862). La même année, il confirme l'existence d'une autre maladie, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), connue sous le nom de maladie de Charcot.

1916, James Dawson, grâce au microscope optique, observe la progression de la SEP dans le cerveau. Il en va de même pour Carl Rokitansky ;

La conduite à tenir à l'époque fut les massages, les diètes spéciales, les injections d'antiallergiques et les rayons X.

Vers les années **1930**, Russell Brain est le premier à collecter des informations sur la fréquence, l'âge d'apparition et autres éléments sur la SEP.

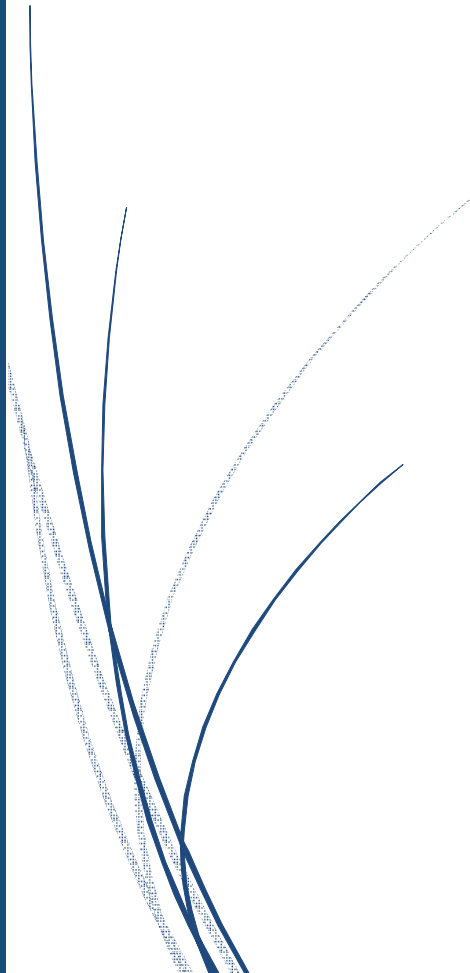
Ce n'est qu'en 1948, après une étude canadienne que les chercheurs ont fait le rapprochement entre la SEP et système immunitaire.

1965, les critères de diagnostic de la maladie sont établis ;

1981, l'apparition de la technique de l'IRM qui a contribué à la confirmation de diagnostic ;



EPIDEMIOLOGIE



III. EPIDEMIOLOGIE :

III.1. 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 que la prévalence étant la plus élevée. Maladie du sujet caucasien, elle n'épargne cependant pas les autres ethnies raciales, même si sa prévalence y est moindre. 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.

- 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).

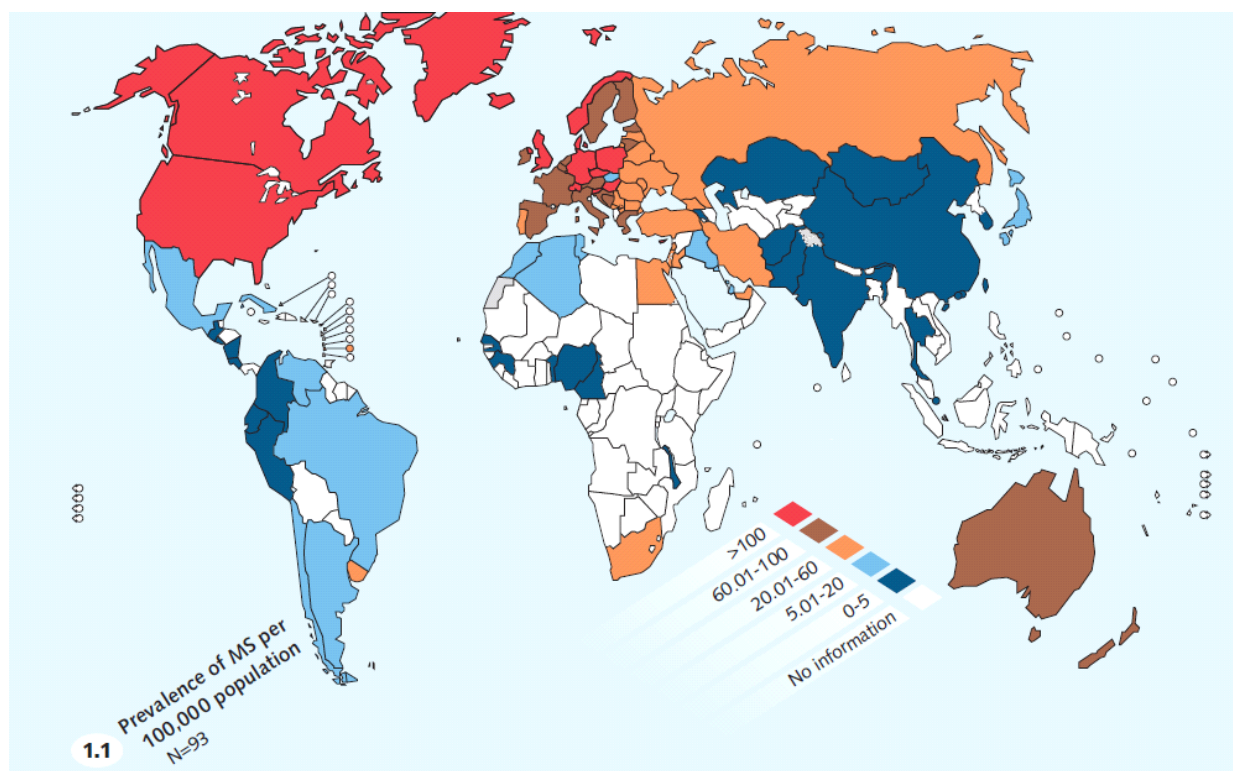


Figure 1 : Répartition du risque de la SEP dans le monde.
 (Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008)

Elle touche environ 80 000 personnes en France (prévalence), et environ 2000 personnes de plus par an (incidence).

Au Maroc le risque est estimé à 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.

III.2. Répartition selon le sexe :

Une constatation quasi universelle incite à des interrogatoires :

L'augmentation de sex-ratio au cours de ces dernières années.

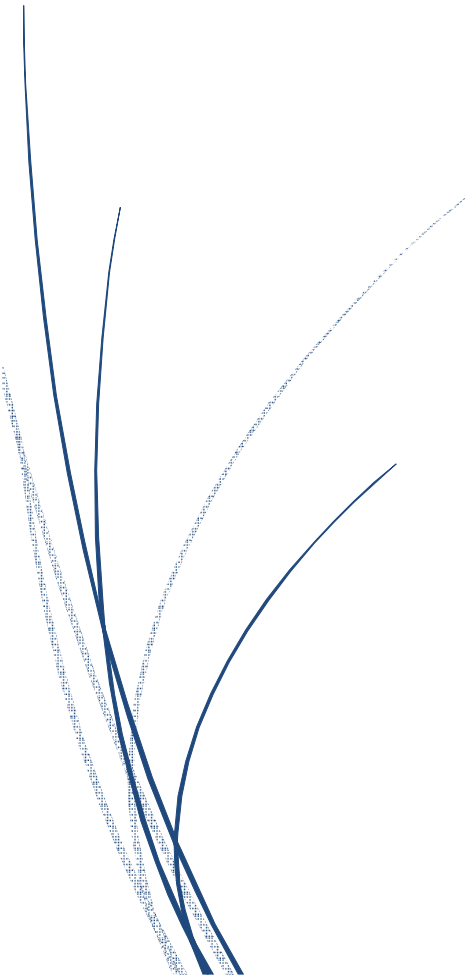
Au Canada, l'augmentation de sex-ratio est de 2 à 3 en 50 ans.

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 a tendance à s'inverser 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.



*RAPPEL ANATOMO-
PHYSIOLOGIQUE.*



IV. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE :

IV.1. Rappel anatomique :

IV.1.1. Système nerveux central (SNC) :

Le système nerveux central est constitué d'un réseau complexe de communications dont les influx règlent le fonctionnement des organes. Il est principalement formé de substance blanche et de substance grise. L'anatomie le décompose en 2 parties : l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est contenu dans la boîte crânienne, la moelle épinière dans le canal vertébral du rachis jusqu'au premier ou deuxième disque lombaire.

IV.1.1.1. L'encéphale :

Comprend le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet.

IV.1.1.1.1 Le cerveau :

Il est composé du télencéphale et du diencephale. Le télencéphale est constitué de deux hémisphères séparés par la scissure inter hémisphérique où pénètrent les méninges, Le diencephale réunit les deux hémisphères cérébraux par le corps calleux et par le trigone cérébral. Il fait la jonction entre le télencéphale et le tronc cérébral.

La morphologie interne du cerveau sur toutes les coupes montre qu'il est formé par:

La substance grise : faite de 2 parties:

- Périphérique: l'écorce cérébrale qui recouvre toute la surface extérieure des hémisphères et s'enfonce entre les circonvolutions en suivant les lèvres des scissures et des sillons,

- Centrale : Forme les noyaux gris centraux: le striatum ; le thalamus ; l'hypothalamus et le subthalamus.

La substance blanche

Elle occupe l'espace compris entre le cortex, les noyaux gris centraux et les ventricules. (Figure 2)

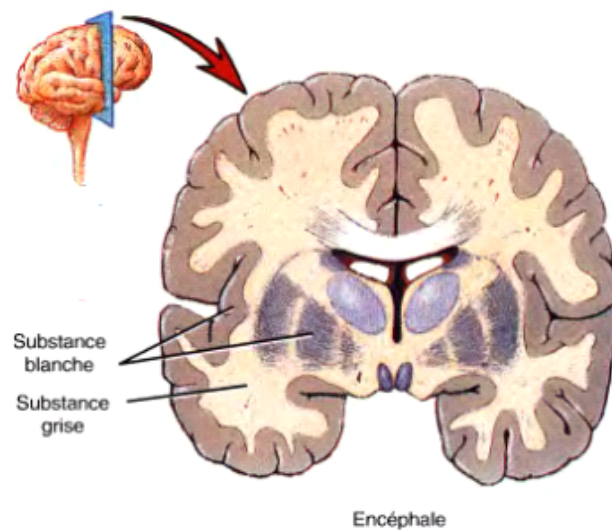


Figure 2: Organisation de la Substance grise

(Principes d'anatomie et de physiologie Tortora et Grabowski)

VI.1.1.1.2. Le tronc cérébral :

Le tronc cérébral se compose de trois parties : le bulbe rachidien, le mésencéphale et la protubérance. Il est formé de substance blanche externe et de substance grise interne morcelée en de multiples noyaux de substance grise ou noyaux gris. La substance blanche du tronc cérébral est constituée de fibres

sensitives dont la plupart vont au cerveau, et de fibres motrices en provenance du cerveau. Le tronc cérébral a donc un rôle conducteur mais il est également responsable de certaines fonctions inconscientes liées à la déglutition et à la respiration.

VI.1.1.1.3. Le cervelet :

Le cervelet comprend une **substance blanche** et une **substance grise**.

La substance blanche est située au centre de l'organe et forme le centre médullaire qui envoie des ramifications lamelleuses à la périphérie du cervelet.

La substance grise: répartie en 2 zones:

- Le cortex cérébelleux qui couvre toute la périphérie de l'organe (Figure 3)
- Les noyaux du cervelet : noyaux gris centraux situés dans la substance blanche centrale au nombre de 4. Le cervelet a pour rôle le maintien de l'équilibre, la coordination des mouvements et une action sur les centres moteurs du cortex qui, agissent sur les muscles.

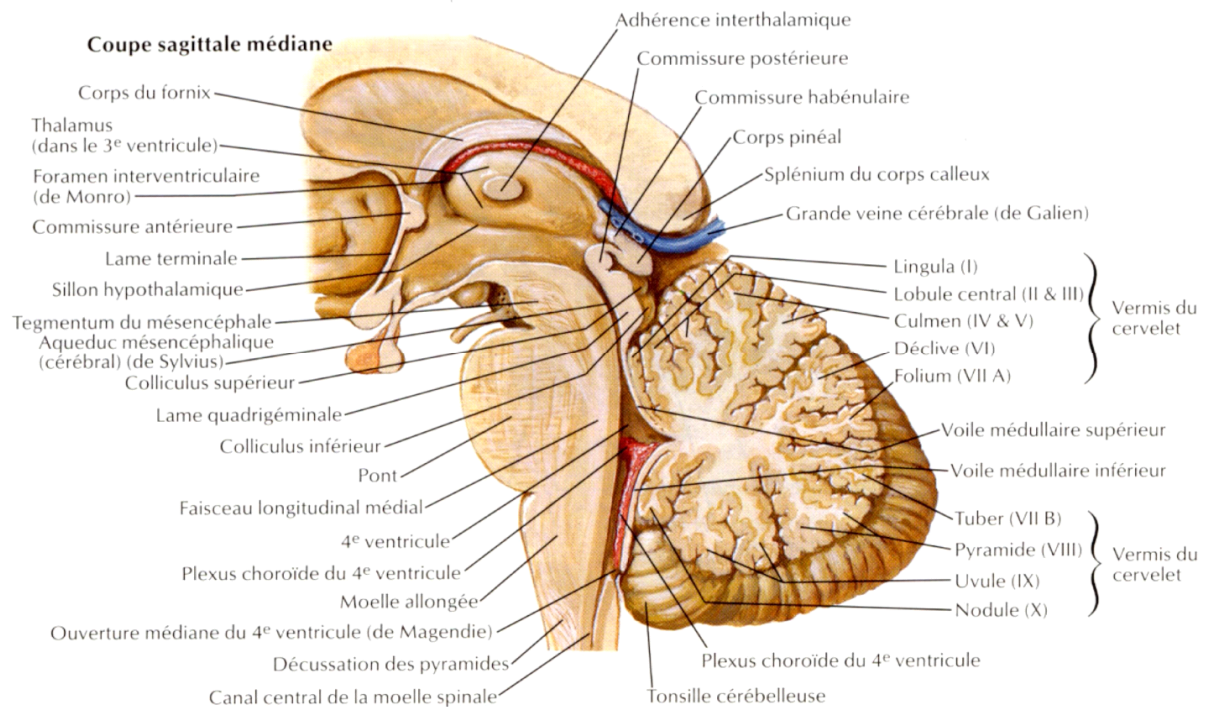


Figure 3 : coupe sagittale du cervelet (Netter)

VI.1.1.2. La moelle épinière

La moelle épinière s'étend du trou occipital du crâne jusqu'à la partie inférieure de la première vertèbre lombaire. Elle est logée dans le canal vertébral situé derrière les corps vertébraux et devant les lames vertébrales. La moelle est entourée de 3 membranes méningées: pie-mère, arachnoïde et dure-mère. La structure interne de la moelle sur coupe transversale (Figure 4) permet de distinguer:

-Le Canal épendymaire.

-La Substance grise centrale, en forme de papillon aux ailes étalées, elle forme dans chaque moitié de la moelle un croissant qui présente 3 cornes :

Une corne antérieure motrice.

Une corne postérieure sensitive.

Une corne latérale.

-La Substance blanche périphérique, elle entoure la substance grise et se regroupe dans les 3 cordons de la moelle: antérieurs, postérieurs, latéraux

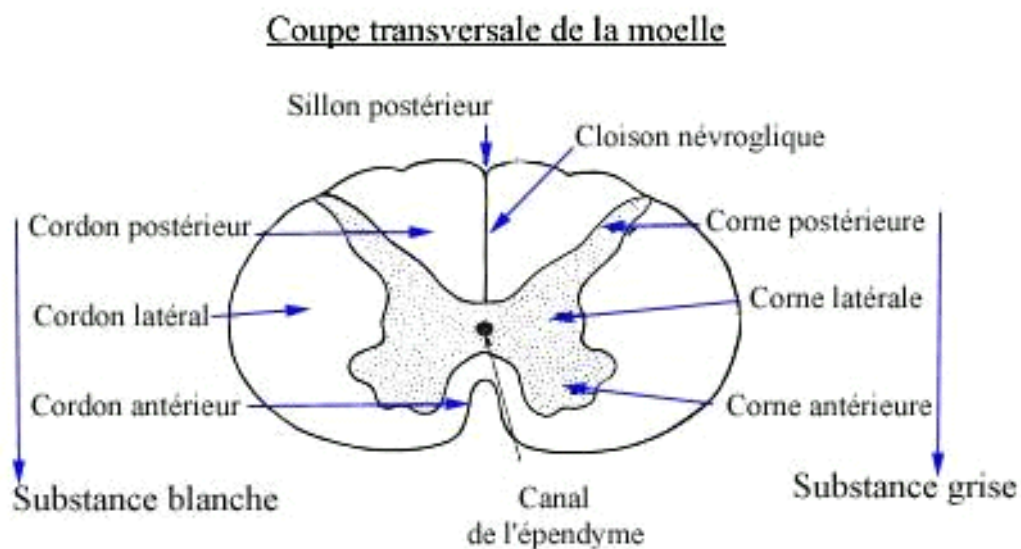


Figure 4: Coupe transversale schématisée de la moelle

VI.1.2. Les neurones :

Les neurones (ou cellules nerveuses) hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx

nerveux. Délimité par sa membrane, le neurone est constitué par un corps cellulaire d'où partent des prolongements de deux types, les dendrites et l'axone, (Figure 5) Certains axones sont entourés d'une gaine de myéline qui les isole électriquement et augmente considérablement la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

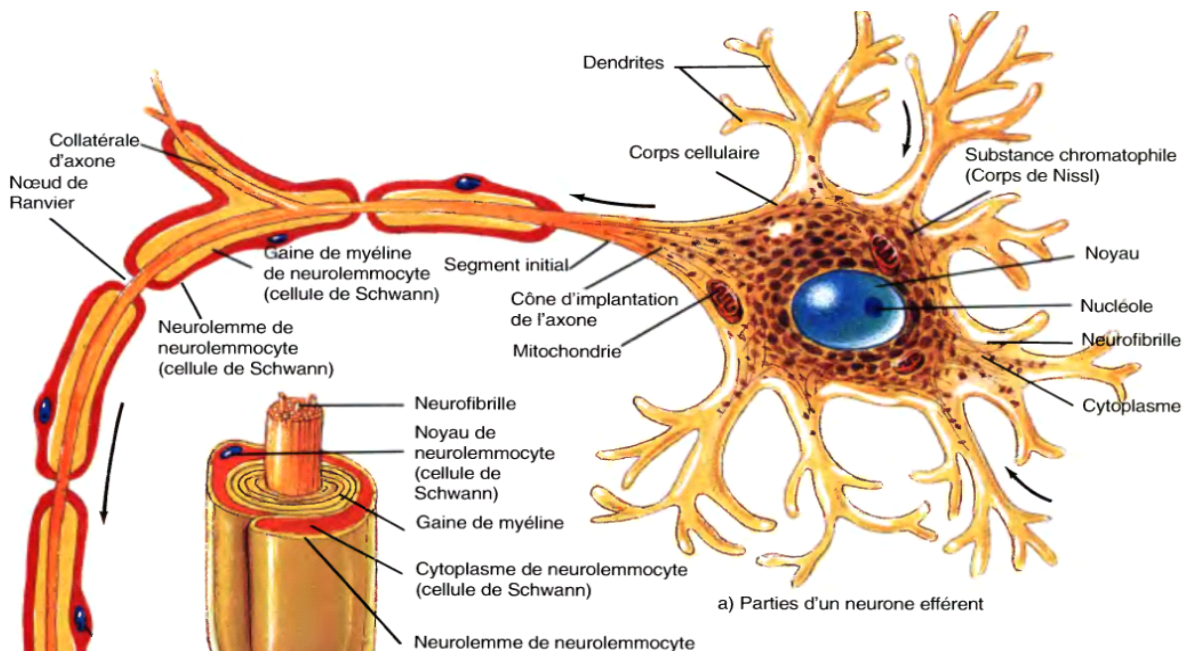


Figure 5 : structure d'un neurone

(Principes d'anatomie et de physiologie Tortora et Grabowski)

VI.2. Rappel physiologique :

VI.2.1. Mécanisme de la propagation de l'influx :

Quand un potentiel d'action (PA) se propage le long de l'axone, la zone active de la membrane et celle au repos sont à des potentiels différents, et un petit courant électrique se développe entre ces deux régions. Ceci forme un

circuit local qui lie la zone active à la membrane voisine au repos, qui ensuite se dépoliarise. Cela entraîne l'ouverture des canaux Na^+ , et quand un nombre suffisant est ouvert, le PA envahit cette partie de la membrane. Ce processus se répète le long de l'axone.(figure 6)

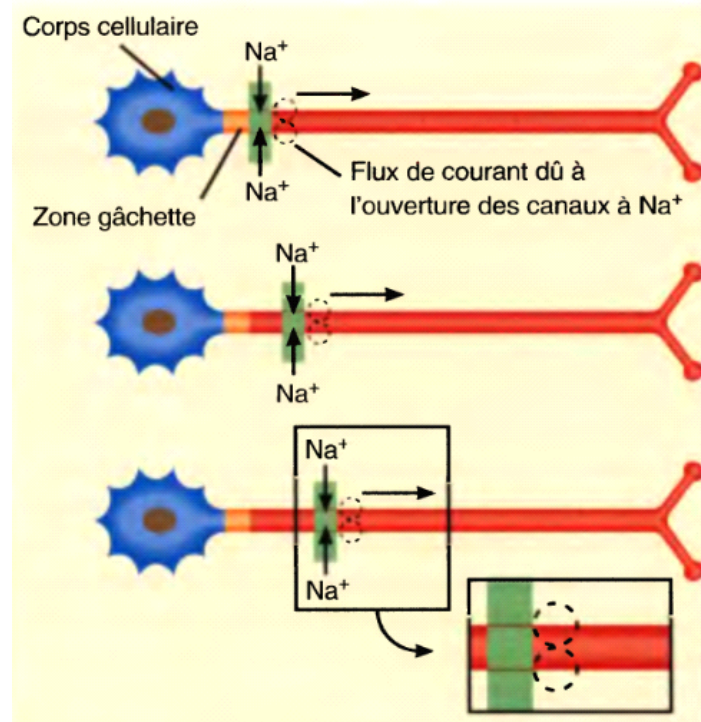


Figure6 : propagation de l'influx

(Principes d'anatomie et de physiologie Tortora et Grabowski)

La propagation de l'influx se fait de son point d'origine le long de l'axone. La propagation est dite **orthodromique** contrairement à **antidromique** (ou rétrograde) La propagation antidromique est impossible en raison de la période réfractaire de la zone où a lieu la dépoliarisation.

VI.2.2. conduction dans les axones myélinisés :

Dans ce type d'axones, la membrane est isolée du liquide extracellulaire par les couches de myéline, sauf aux nœuds de Ranvier où la membrane est en contact directe avec le liquide extracellulaire. Dans ce cas, un PA au niveau d'un nœud de Ranvier réalise son circuit local avec le prochain nœud de Ranvier. Le PA saute d'un nœud de Ranvier à l'autre on parle de conduction saltatoire (figure 7).

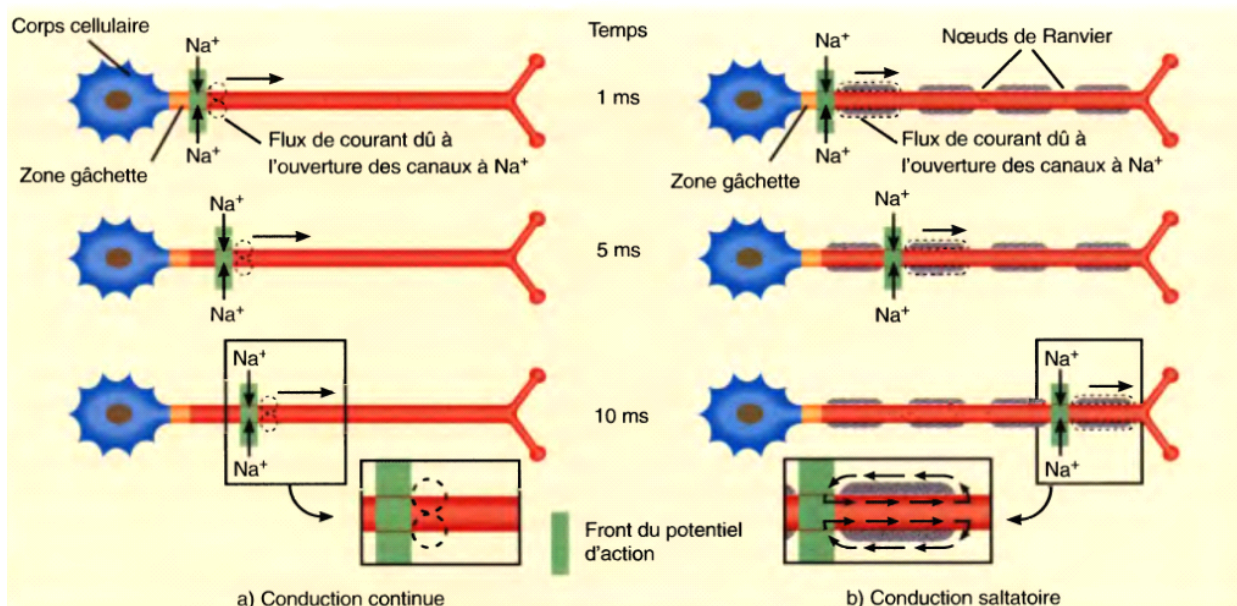


Figure 7 : conduction saltatoire

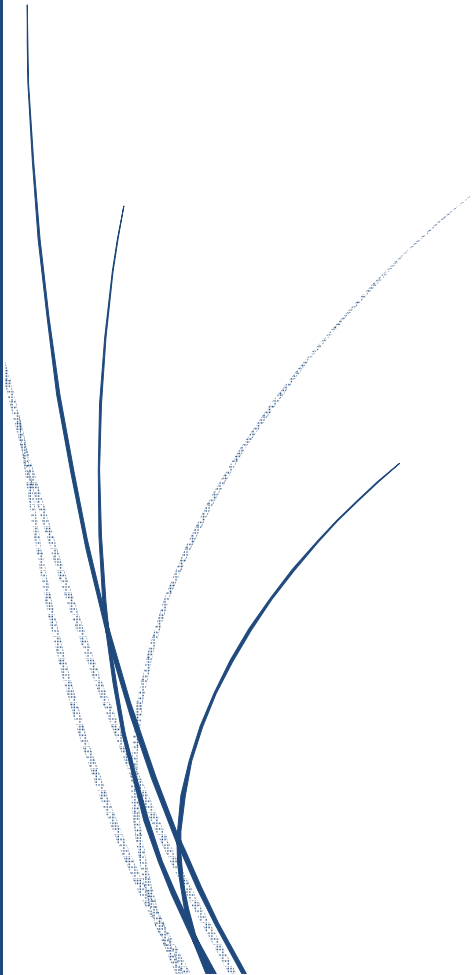
(Principes d'anatomie et de physiologie Tortora et Grabowski)

VI.2.3. Les différences morphologiques et fonctionnelles entre les fibres myélinisées et non myélinisées :

La vitesse de conduction de l'influx dépend du calibre de l'axone plus l'axone est gros plus sa vitesse est élevée, et dépend aussi de sa nature myélinisée ou non myélinisée, plus la fibre est de calibre grand et de nature myélinisée plus la conduction est rapide.



ETIOPATHOGENIE



V. Etiopathogénie :

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.

V.1. Susceptibilité génétique :

L'hétérogénéité géographique de la SEP semble être liée à des paramètres génétiques puissants. La rareté de la maladie chez les chinois (1/105habitants),

les japonais (2/105), les noirs africains (3/105) et les amérindiens (4/105) suggère qu'il existe des susceptibilités différentes d'une ethnie à l'autre [1].

La fréquence de l'atteinte parmi les parents de patients atteints de SEP est comprise entre 3 et 22%. Plus spécifiquement, le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes (25%) est supérieur à celui des jumeaux dizygotes (5%). Il existe un risque relatif de 9 à 20 pour le premier degré, et de 3 à 5,5 pour le deuxième degré. Par conséquent, plus le degré de parenté est proche plus le risque de développer une SEP est augmenté [2].

L'hypothèse d'une hérédité polygénique plutôt que mendélienne est étayée par les arguments suivants [3] :

- La présence d'un gène autosomal dominant unique, même de faible pénétrance n'explique pas la prépondérance féminine.
- Une transmission autosomale récessive est incompatible avec le fait que les parents-enfants et frères-sœurs aient une fréquence analogue. Les autres modes mendéliens de transmission, ainsi que l'hérédité mitochondriale sont également exclus.

- La diminution importante du risque du premier au deuxième degré de parenté suggère l'action de plusieurs gènes.
- La transmission polygénique est présente chez différents modèles animaux (encéphalopathie auto-immune expérimentale (EAE) et autres maladies auto-immunes).
- La susceptibilité génétique à la SEP serait donc sous la dépendance de plusieurs loci. L'association entre certains allèles de la classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la SEP a été établie, plus particulièrement l'haplotype étendu (Human Leucocyte Antigène) HLA-DRB5*0101, HLA-DRB1*1501, HLA-DQA1*0102 et HLADQB1*0602. Les études d'association génomiques effectuées dans différents pays, ont permis d'établir une hiérarchie (figure 8) d'allèles de susceptibilité dans le locus HLA-DRB1[4]. Il existe deux sous-populations d'haplotypes HLA-DRB1*15. Ceux prédisposant à une susceptibilité et ceux qui sont neutres. La présence de cette dernière sous-population dans des familles où la SEP est présente, suggère l'existence d'une susceptibilité par autre CMH de classe II. L'identité et l'emplacement de cette variable sont encore inconnus. Toutefois, elle intégrerait HLA-DQ et pourrait s'étendre à des modifications épi-génétiques ainsi que des mécanismes de régulation de la classe II [2].

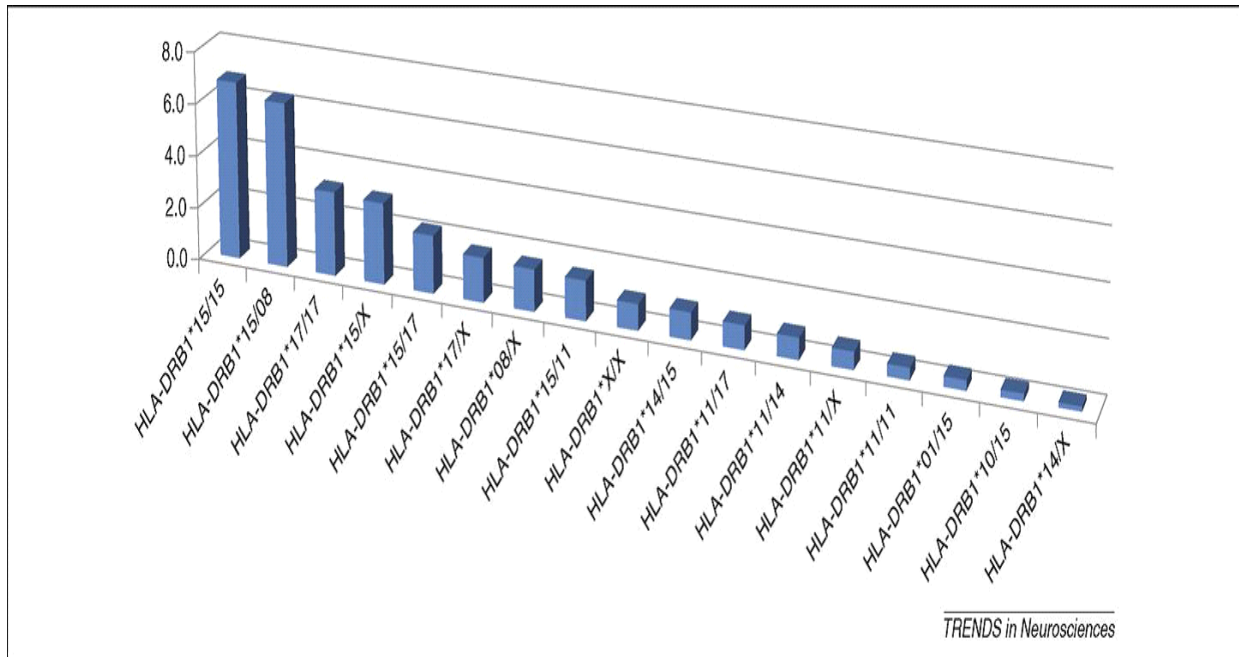


Figure. 8 : Risque relatif pour la SEP en fonction des combinaisons d'allèles au locus HLA-DRB1 [2].

Une contribution est imputée aux gènes se trouvant dans les régions non-CMH. Ces gènes peuvent être classés en trois catégories : les gènes impliqués dans l'immunité, les gènes ayant un rôle neurologique et les gènes ayant une fonction difficile à lier avec l'étiopathogénie de la SEP.

Parmi ces gènes n'appartenant pas au CMH, ceux qui codent pour la chaîne alpha du récepteur à IL-7 (interleukine). La voie de l'IL-7 joue un rôle à la fois dans le développement des lymphocytes T (LT), mais aussi dans le maintien et l'activation des cellules immunitaires en périphérie [5].

Le gène codant pour la tyrosine kinase 2 (TYK2) est aussi impliqué dans la susceptibilité à la SEP. Celle-ci est activée par phosphorylation et permet la transmission du signal après l'interaction d'une cytokine avec son récepteur.

Elle est aussi associée aux récepteurs des interférons de type 1, mais aussi avec les IL-12, IL-23 et IL-10 [6].

L'identification du rôle d'un gène dans la susceptibilité à la SEP, ne signifie pas que la voie de signalisation impliquée est complètement définie. Certains gènes ont plusieurs fonctions dans l'expression des phénomènes de régulation. Ces rôles restent à déterminer par les techniques de séquençage génomique de dernière génération.

V.2. 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 où la prévalence est plus faible, 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 [3].

Plusieurs facteurs environnementaux ont été évoqués, il convient de distinguer les facteurs environnementaux infectieux et non infectieux :

V.2.1. Facteurs environnementaux infectieux :

Lors des migrations, le transfert de risque dépend de l'âge de départ. Les sujets qui migrent après l'âge de 15 ans conservent le risque de la région d'origine, alors que ceux qui migrent avant acquièrent celui de la région d'arrivée [7].

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 entraînerait une susceptibilité à la maladie (hypothèse hygiénique).
- l'agent pathogène responsable de cette susceptibilité, serait plus fréquent dans les zones de haute prévalence.

- ***Virus Epstein-Barr (EBV)***

L'EBV a été impliqué dans le développement de la SEP du fait de ses caractéristiques : Il atteint la quasi-totalité de la population mondiale (94%) et persiste dans la cellule sous forme de virus dormant asymptomatique, effectivement les patients adultes atteints de SEP sont à 99,5% séropositifs à l'EBV.

La mononucléose infectieuse (MNI) est la manifestation clinique d'une infection aiguë par l'EBV. Celle-ci est plus fréquente chez les adolescents et les adultes. Chez les jeunes enfants, la primo-infection est généralement asymptomatique, ce qui serait en faveur de l'hypothèse hygiénique.

La distribution géographique de la MNI et la SEP est analogue. La prévalence s'accroît avec l'éloignement de l'équateur [8].

Des études affirment que le risque de SEP pour les personnes non infectées par le virus est presque nul. Il est intermédiaire pour les personnes ayant fait une infection asymptomatique durant leur enfance. La susceptibilité de développer

une SEP après un épisode de MNI est importante, le risque relatif a été évalué à 2,17 [9] (figure 9).

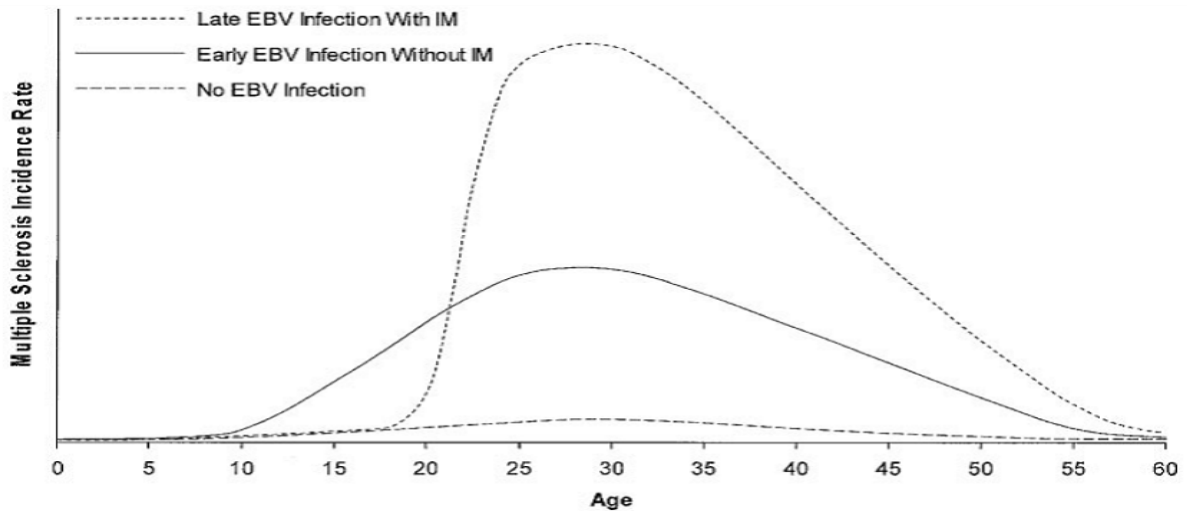


Figure 9 : Incidence de la SEP en fonction de l'infection par l'EBV [10].

Cette susceptibilité est d'autant plus élevée que la réaction dirigée contre le virus est importante. L'infection à EBV initie une réponse auto-immune par réactivité des LT à la fois contre les protéines du virus et contre des auto-antigènes.

Cette réaction croisée est due au caractère homologue de la protéine basique de la myéline et d'une séquence d'antigène nucléaire de l'EBV [10].

- ***Herpès virus humain 6 (HHV-6)***

L'HHV-6 est un virus neurotrope, suggéré comme influençant la susceptibilité à la maladie. Chez les patients atteints de SEP, le virus est retrouvé de façon plus importante que chez un sujet sain. De plus, l'ADN viral est concentré au niveau des lésions inflammatoires de la substance blanche.

L'HHV-6 est aussi retrouvé au niveau des cellules immunitaires (Lymphocytes T CD4+ et CD8+, monocytes, macrophages). Il y jouerait un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire et dans la réactivation de la maladie.

Les patients ayant une forme de SEP évoluant par poussées rémissions sont HHV-6 séropositifs à 25% alors que chez les sujets sains le virus n'est pas retrouvé. Toutefois, ces études n'ont pas pu être reproduites et les mécanismes de déclenchement des poussées par l'HHV-6 restent à explorer [10] ; [11].

- *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[12].

Le Chlamydia pneumoniae a aussi été incriminée dans la pathogenèse de la SEP, sans que ces résultats soient reproduits ou validés.

Le Torque Teno virus(3)* 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 plus approfondies[11]; [13].

D'autres pathogènes, tels que les Helminthiases ont été évoqués mais uniquement sur des arguments théoriques.

L'activation du mécanisme auto-immun dans la SEP par un agent infectieux spécifique est peu probable. Plusieurs facteurs pathogènes agiraient ensemble entraînant une susceptibilité globale.

V.2.2. Les facteurs environnementaux non infectieux :

- ***Exposition solaire, rayonnement ultraviolet (UV) et vitamine D***

L'exposition solaire et les rayonnements UV 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 (2 à 3h par jour) durant l'enfance (6 à 15ans), plus le risque de développer la maladie est bas. Les UV peuvent atténuer la réponse immunitaire par les lymphocytes Th1 [10].

Une étude finlandaise a montré qu'en été (saison où l'exposition solaire est maximale), les patients atteints de SEP ont un taux sérique de vitamine D plus faible que chez les sujets sains [14].

La conversion du 7-déhydrocholesterol 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 pathogenèse de la SEP.

La vitamine D est aussi apportée par l'alimentation. Elle peut être obtenue à partir de poissons gras, de produits laitiers enrichis 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).

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 (INF γ) et le facteur de nécrose tumoralalpha (TNF α). Elle stimule la production de cytokines anti-inflammatoires tel que l'IL-4 et le facteur de croissance transformant β -(TGF-

β).Autre argument en faveur d'un rôle de la vitamine D : En milieu expérimental, les souris porteuses d'EAE soumises au calcitriol ne développent pas de symptômes en opposition à 100% du groupe contrôle. L'apport de vitamine D active permet aussi l'arrêt de la progression de la maladie. Ces résultats suggèrent que la forme active de vitamine D peut être effective dans le traitement des patients atteints de SEP, ce qui n'a jamais pu être démontré.

Il semblerait aussi que les UV-B aient un rôle bénéfique dans l'encéphalite autoimmune expérimentale ou allergique (EAE) et la SEP[12].

- ***Le tabac***

Il est difficile d'évaluer l'incrimination du tabac dans l'étiopathogénie de la SEP, de part le grand nombre de substances 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 (BHE) et le SNC. Une des substances neurotoxiques qui en serait responsable est l'oxyde nitrique (NO)[15].

Par ailleurs, une association entre susceptibilité génétique et tabagisme dans la pathogenèse de la SEP a été rapportée. La présence de l'HLA-DRB1*15 (facteur de susceptibilité) et l'absence de l'HLA-A*02 (facteur de protection) associés au tabagisme augmente le risque de développer une SEP. Les sujets qui répondent à ce profil ont un risque relatif de 2,8 contre 1,3 chez ceux qui n'ont pas la susceptibilité génétique[16].

Un impact du tabagisme sur l'activité de la maladie existe. Le risque de passage d'une forme de SEP évoluant par poussées rémission (SEP-RR) à la forme secondairement progressive (SEP-SP) est trois fois plus élevé pour les fumeurs[17].

- ***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 [18].

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 [12].

- ***L'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique***

L'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) est un syndrome caractérisé par la sténose des veines jugulaires internes et/ou des veines azygos, entraînant la réduction du drainage du flux cérébral. Cette anomalie du flux sanguin, explorée par le doppler veineux, serait présente chez 44% des malades atteints de SEP-RR [19].

Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés ou reproduits. Le lien entre ces deux entités étant réfuté, il n'y a pas d'indication pour un traitement endovasculaire <http://www.annalsofian.org/text.asp?2012/15/1/2/93266> .

V.3. Mécanismes physiopathologiques (auto-immunité) :

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.

Lymphocytes T CD4 et T régulateurs et l'immunité cellulaire

Depuis plus de 50 ans, le lymphocyte T CD4 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 anatomo-pathologique des plaques du SNC chez des patients atteints de SEP, mais aussi l'analyse du liquide céphalorachidien qui montre que des cellules sont à plus de 90 % de 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, 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.

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 où la maladie est essentiellement méditée par la présence d'anticorps et du complément. Le lymphocyte B et l'immunité humorale sont la cible des traitements ciblant la molécule CD20 (rituximab et les molécules humanisées).

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 se ferait chez des sujets ayant une susceptibilité génétique et/ou soumis à un facteur environnemental (qu'il soit unique ou multiple); 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 synapses immunologiques (figure 10), et la modulation de celle-ci, très précocement, est le lieu où agirait préférentiellement l'acétate de glatiramère(2)*.

La défaillance de mécanismes de régulation locaux du SNC serait aussi responsable de l'accumulation péri-vasculaire de LT CD8+ retrouvés à proximité (ou au contact) d'oligodendrocytes et d'axones démyélinisés[20];[21].

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, la prolifération est une multiplication cellulaire. C'est à ce stade qu'agissent donc les interférons-bêta, 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 (ex: mitoxantrone, cyclophosphamide, cladribine ou azathioprine). 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(1)* 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.

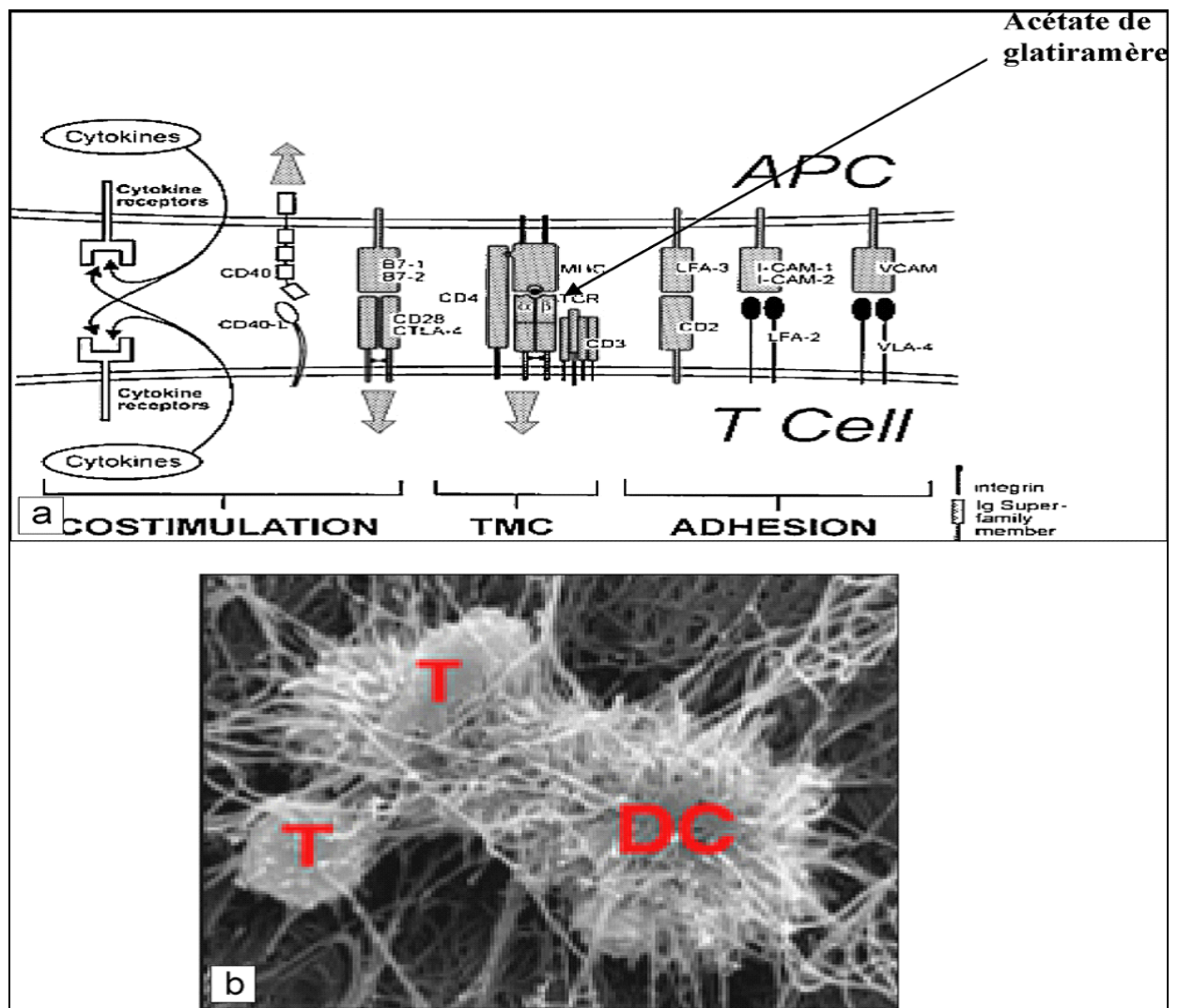


Figure 10: La synapse immunologique[22].

a : Schématiquement

b : Vu en microscopie électronique.

DC et APC: cellule présentatrice d'antigène

T et T cell : lymphocyte T

TMC : zone de contact entre le récepteur des LT et complexe majeur d'histocompatibilité

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 (figure 11), qui est un anticorps monoclonal anti-VLA4, agit en empêchant donc en quelque sorte, les lymphocytes de pénétrer dans le système nerveux central.

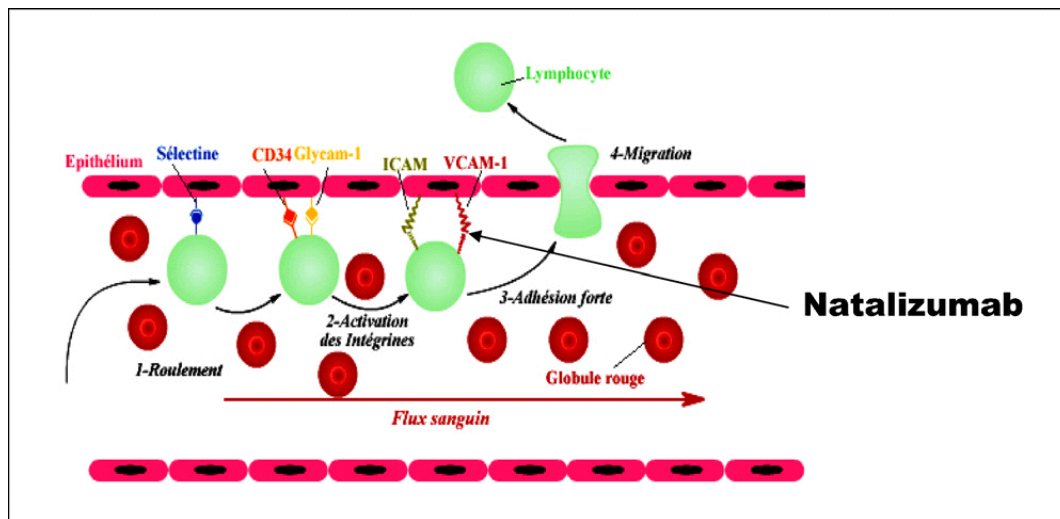


Figure 11: Le natalizumab perturbe le passage des lymphocytes à travers la barrière hémato encéphalique en inactivant une molécule d'adhésion (le VLA-4)[22].

Les différentes étapes que nous venons de décrire se renouvellent, et il y a à nouveau présentation d'antigènes de différenciation et de 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.

Les progrès dans les connaissances physiopathologiques ont été extrêmement importants ces dix dernières années, toutefois, il reste difficile de répondre aux questions que se posent les patients, notamment quelle est la cause de la maladie, puisqu'il est difficile de pouvoir identifier un quelconque facteur d'environnement. Cependant, il ne faut pas se priver d'un certain optimisme, car les progrès thérapeutiques ont été importants dans le cadre des traitements ayant une action sur le système immunitaire. Il faut espérer qu'en bloquant l'attaque immunitaire précocement, on puisse éviter la phase secondairement progressive qui reste fréquente.

V.4. Relation entre SEP et l'hépatite B :

Dans le monde, 350 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) et 25 % d'entre elles meurent de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.

La vaccination est efficace dans 100 % des cas. En France elle est obligatoire pour les professionnels de santé depuis la loi du 18 janvier 1991 et, d'autre part, recommandée par le ministère de la santé depuis 1994 pour les nourrissons, les enfants et les pré-adolescents. Des cas de la sclérose en plaques sont apparus dans les suites de ce programme de vaccination de masse et certains d'entre eux ont été à l'origine de demandes d'indemnisation. Les procédures empruntées ont varié selon le cadre de la vaccination, obligatoire ou recommandée. C'est dans ce contexte qu'ont été menées des études scientifiques recherchant l'existence d'un lien de causalité entre vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques (tableau I).

Ces études souffrent d'une insuffisance de validation des données vaccinales avec les habituels biais de déclaration qui peuvent en résulter. Pour les 2 études rétrospectives cas-témoins elles comparent des sujets vaccinés et des sujets non vaccinés, quant à la survenue ultérieure d'un premier épisode démyélinisant ou d'une sclérose en plaques[23] ;[24]. Plus récemment, ont aussi été présentés les résultats de 2 études cas-témoins nord-américaines nichées dans de grandes cohortes d'assurance-maladie comparant des témoins et des malades souffrant d'un premier épisode démyélinisant quant à une vaccination antécédente contre l'hépatite B[25] ;[26]. Puis d'autre plus récentes cas témoins concernant les sujets atteints ou non de la SEP vaccinés ou non [27] et une étude de cohorte prospective [28]. Ces études ont montré un risque relatif (RR) d'épisodes neurologiques consécutifs à une vaccination contre l'hépatite B situé dans une fourchette de 0,55 à 1,3 ; un odds-ratio (OR)(3*) entre 0,5 et 1,8 et un hasard-ratio (HR) à 1,1 (tableau I).

Tableau I: Vaccination hépatite B et sclérose en plaques [29].

Étude	Type d'étude Question posée	Population étudiée	Durée d'exposition à la vaccination contre l'hépatite B avant l'épisode neurologique (en mois)	Résultats (intervalle de confiance à 95 %)
Zipp et al. 1999	Cohorte rétrospective Cas témoins : vaccinés ou non vaccinés Survenue d'un premier épisode démyélinisant ?	Tout âge 27 299 vaccinés 107 469 non vaccinés	6 mois 12 mois 24 mois	RR : 1,3 (0,4-4,8) RR : 1,0 (0,3-3,0) RR : 1,0 (0,4-2,4)
Sadovnick et Scheifele 2000	Cohorte d'enfants Cas témoins : vaccinés ou non vaccinés Survenue d'une SEP ?	Âge : 11 à 17 ans 289 651 vaccinés 288 657 non vaccinés	Pas de limite de durée	RR : 0,55 (0,2-1,7)
Fourrier et al. 1999	Comparaison entre les cas observés d'un premier épisode démyélinisant aigu et les cas attendus, entre 1994 et 1996 Lien avec l'injection vaccinale ?	Adultes entre 20 et 44 ans	2 mois	Excès non statistiquement significatif du nombre de cas observés (111) et attendus (102,7)
Touzé et al. 2000	Cas témoins : sujets atteints ou pas d'un premier épisode démyélinisant Vaccinés ou non ?	Adultes 121 sujets atteints d'un premier épisode démyélinisant 121 témoins	2 mois 2 à 6 mois	OR : 1,7 (0,5-6,3) OR : 1,5 (0,5-5,3)
DeStefano et al. 2003	Cas témoins : sujets atteints ou pas d'une SEP Vaccinés ou non ?	Adultes 440 sujets atteints de SEP ou névrites optiques rétrobulbaires 950 témoins	12 mois Pas de limite de durée	OR : 0,8 (0,4-1,8) OR : 0,9 (0,6-1,5)
Touzé et al. 2002	Cas témoins : sujets atteints ou pas d'un premier épisode démyélinisant Vaccinés ou non ?	Adultes Questionnaire téléphonique 236 sujets atteints d'un premier épisodes démyélinisant 355 témoins Questionnaire téléphonique + carnet de vaccination 152 cas/253 témoins	0 à 2 mois 2-12 mois 2 mois 2-12 mois	OR : 1,8 (0,7-4,6) OR : 0,9 (0,4-2,0) OR : 1,4 (0,4-4,5) OR : 1,0 (0,6-1,9)
Ascherio et al. 2001	Cas témoins : sujet atteints ou pas d'une SEP Vaccinés ou non ?	Adultes (Infirmières États-Unis) 192 sujets atteints de SEP 645 témoins	Indéfinie 24 mois	OR : 0,9 (0,5-1,6) OR : 0,7 (0,3-1,8)
Hernan et al. 2004	Cas témoins : sujets atteints ou pas d'une SEP Vaccinés ou non ?	Adultes 163 sujets atteints de SEP 1604 témoins	12 mois 36 mois	OR : 1,8 (0,5-6,3) OR : 3,1 (1,5-6,3)
Confavreux et al. 2001	Plan expérimental de type "cross-over" Poussée de SEP dans les deux mois chez des sujets déjà atteints de SEP ?	Adultes 643 sujets atteints de SEP	2 mois	RR : 0,7 (0,2-2,2)
Mikaeloff et al. 2007	Cohorte prospective : sujets de moins de 16 ans ayant présenté un premier épisode de démyélinisation Risque de 2ème poussée de maladie démyélinisante centrale après une 1ère poussée selon le statut vaccinal ?	33 sujets de moins de 16 ans vaccinés 323 sujets de moins de 16 ans non vaccinés	Indéfinie	HR : 1,1 (0,5-2,2)
Mikaeloff et al. 2009	Cas témoins : enfants de moins de 16 ans ayant présenté (cas) ou pas (témoins) un premier épisode de démyélinisation aiguë centrale Vaccinés ou non ?	Moins de 16 ans 349 cas 2941 témoins	≤ 36 mois > 36 mois	OR : 0,7 (0,5-1,0) OR : 0,9 (0,7-1,3)

SEP : sclérose en plaques.

RR : risque relatif.

OR : L'odds ratio(4)*.

HR : hazard-ratio(5)*.

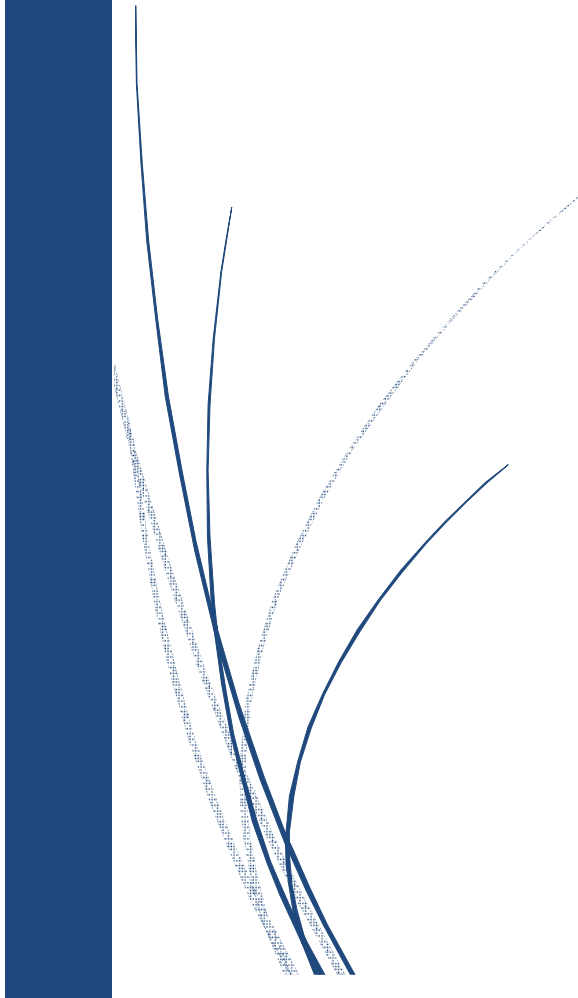
Il pourrait donc exister une augmentation du risque, mais faible et non significative sur le plan statistique, les intervalles de confiance des résultats chevauchant la valeur de 1. Donc aucune influence de la vaccination sur le risque de survenue d'un épisode neurologique n'a été retenue (tableau I) alors que la détection ainsi que la validation des événements neurologiques et des vaccinations ont, selon toute vraisemblance, été appropriées. Enfin, l'étude multicentrique européenne Vaccimus [30] a abordé la question sous un autre angle, celui de l'association entre vaccinations et poussées chez des patients déjà atteints de sclérose en plaques. Là encore, les résultats ont été négatifs (tableau I) alors que les procédures de validation des poussées et des vaccinations et celles garantissant l'indépendance du recueil de ces 2 types de variables avaient été rigoureuses.

Actuellement, aucune étude ne permet donc d'établir un lien de causalité entre le développement d'une sclérose en plaques et l'hépatite B d'une part et les adjuvants ou additifs utilisés dans le vaccin et la survenue de la maladie d'autre part. Le rapport bénéfice/risque reste en faveur de la vaccination de l'hépatite B.

L'OMS recommande de vacciner tous les nourrissons contre cette maladie dès que possible après la naissance, de préférence dans les 24 heures, la première dose devra être suivie de 2 ou 3 doses pour achever la première série (tableau I).

Dans les pays d'endémicité faible à moyenne, il convient de vacciner tous les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui ne l'ont pas encore été. Dans ces pays, on vaccinera également les personnes appartenant à des groupes à haut risque (les personnes qui ont besoin fréquemment de sang ou de produits sanguins, les patients dialysés et les receveurs de transplantations d'organes, les détenus, les consommateurs de drogues injectables...).

DIAGNOSTIC POSITIF



VI. DIAGNOSTIC POSITIF :

VI.1. Manifestations clinique :

La sémiologie de la SEP est très variée du fait de la multifocalité des lésions au sein de la substance blanche, les atteintes les plus fréquentes sont:

VI.1.1. Atteinte pyramidale :

L'atteinte pyramidale associe un trouble de la commande motrice qui peut concerner tous les territoires et un trouble du tonus à type de spasticité. À la phase initiale, les troubles moteurs sont présents dans 20 % des cas, plus fréquemment dans les formes progressives primitives. À la phase d'état, 80 % à 90 % des patients ont une atteinte motrice.

VI.1.2. Atteinte cérébelleuse :

L'atteinte cérébelleuse est fréquente, associant ou non, syndrome cinétique et statique avec des troubles du tonus (hypotonie), des troubles de l'exécution du mouvement et un trouble de l'équilibre statique. Dix pour cent des patients ont des troubles à la phase initiale ; jusqu'à 70 % à la phase d'état[31].

VI.1.3. Atteinte sensitive :

Les troubles subjectifs à type de paresthésies, de sensation d'«eau qui coule», de « toile d'araignée » sont présents initialement dans 20 % des cas. Les syndromes douloureux sont fréquents, comme le syndrome de Lhermitte : décharges électriques survenant lors de mouvements brusques de flexion extension de la nuque. Des tableaux de sciatalgies peuvent être un mode d'entrée et posent des problèmes diagnostiques. Les troubles des sensibilités profonde et superficielle vont altérer les performances motrices.

VI.1.4. Troubles visuels :

La névrite optique rétrobulbaire est un mode d'entrée classique dans la maladie (20 % à 25 % des patients à la phase initiale) ; la perte d'acuité visuelle peuvent ; les troubles de l'oculomotricité tel que la paralysie oculomotrice, l'ophtalmoplégie internucléaire et le nystagmus[32].

VI.1.5. Troubles de la mémoire :

Les problèmes de la mémoire font partie des troubles les plus fréquemment rapportés (40 % à 65 %) et concernent le plus souvent la mémoire des faits récents. Toutefois, les troubles de la mémoire verbale sont souvent plus sévères et apparaissent plus tôt dans la maladie. Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la sévérité des troubles mnésiques, une altération de la mémoire est souvent observée avec la progression de la maladie.

VI.1.6. Troubles neuropsychologiques :

Les manifestations dépressives sont peu fréquentes, observées au cours de la première phase de la maladie, ensuite les malades sont plutôt joviaux.

VI.1.7. Troubles vésico-sphinctériens et sexuels :

VII.7.1. Troubles urinaires :

La majorité des patients atteints de SP ont des symptômes génito-urinaires allant de l'urgence, l'incontinence par impériosité et la fréquence à la rétention urinaire. Les symptômes ne reflètent pas exactement la pathologie urologique sous-jacente, mais un dysfonctionnement pyramidal parallèle. L'évaluation urodynamique joue un rôle important dans la détermination de la bonne gestion de la vessie. La découverte urodynamique la plus fréquente est l'hyperréflexie du

détrusor chez 62% de ces patients, suivie par la dyssynergie du détrusor-sphincter chez 25% et l'hypocontractabilité chez 20%[33].

VI.1.7.2 Troubles du transit :

La constipation est le symptôme le plus fréquent, concernant 50 % de la population, avec finalement peu de conséquences sur le plan fonctionnel. A l'inverse, des fuites sur impériosité peuvent être observées dans le cadre d'une hyperactivité motrice.

VI.1.7.3 Troubles génito-sphinctériens :

L'incidence du dysfonctionnement sexuel est jusqu'à 80% chez les hommes et 72% chez les femmes, et le traitement se concentre sur l'amélioration de l'incapacité globale et la fonction érectile ou orgasmique[33].

VI.1.8. Asthénie :

La prévalence de la fatigue dans la SEP est de 50 % à 90 %, 50 % des patients estiment que leur fatigue aggrave leurs autres symptômes et plus de 50 % des patients estiment que la fatigue fait partie de leurs trois symptômes les plus sévères. La fatigue est un symptôme subjectif avec deux composantes : primitive pour laquelle différentes hypothèses ont été proposées dont un dysfonctionnement sous-cortico-frontal ou des anomalies d'activation et/ou de conduction des fibres myélinisées et secondaire aux autres conséquences de la maladie dont les troubles psychologiques, troubles du sommeil[34].

VI.2. Paraclinique :

VI.2.1. Biologie :

Les critères de McDonald révisés en 2005[35] 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.

La protéinorrachie 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)(figure12). Cette synthèse intrathécale peut manquer au début et apparaître à la suite. Cependant la présence de BOC peut se retrouver dans d'autres pathologies : neuroborréliose, Syndrome de Guillain Barré, vascularites (lupus, maladie de Behçet et autres).

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.

Oligoclonal Bands in CSF

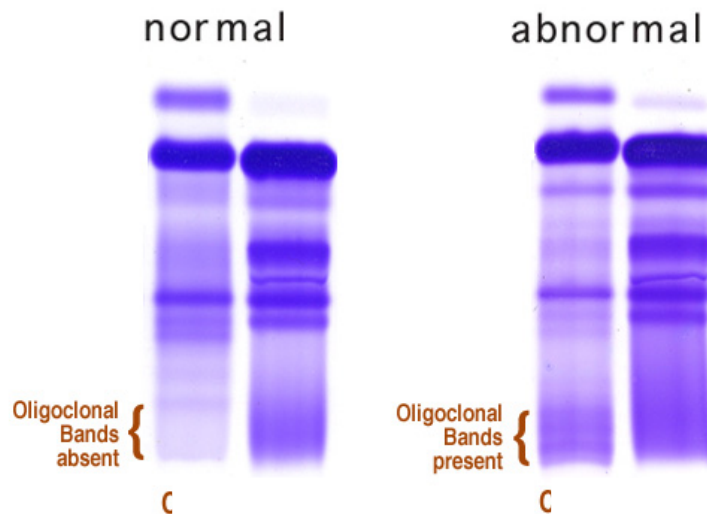


Figure 12 : Bande oligoclonale à l'EPP chez un patient atteint de la SEP.

(https://library.med.utah.edu/kw/ms/mml/ms_oligoclonal.html)

VI.2.2. Profil anatomopathologique et SEP :

Les descriptions neuro-pathologiques se sont multipliées depuis celles de Cruveilhier (1829-1842) et de Charcot (1868). 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(6)*.

VI.2.2.1. Aspects macroscopiques :

Les plaques, à l'origine du nom de l'affection (figure 13), sont des lésions focales, habituellement multiples, reconnaissables à l'oeil nu. Elles apparaissent comme des foyers grisâtres dont la taille varie de quelques millimètres à

quelques centimètres de diamètre. Elles sont de forme (souvent arrondie ou polycyclique) et de coloration (jaunâtre ou gris-rosé) variables, la consistance est classiquement ferme (« sclérose »).

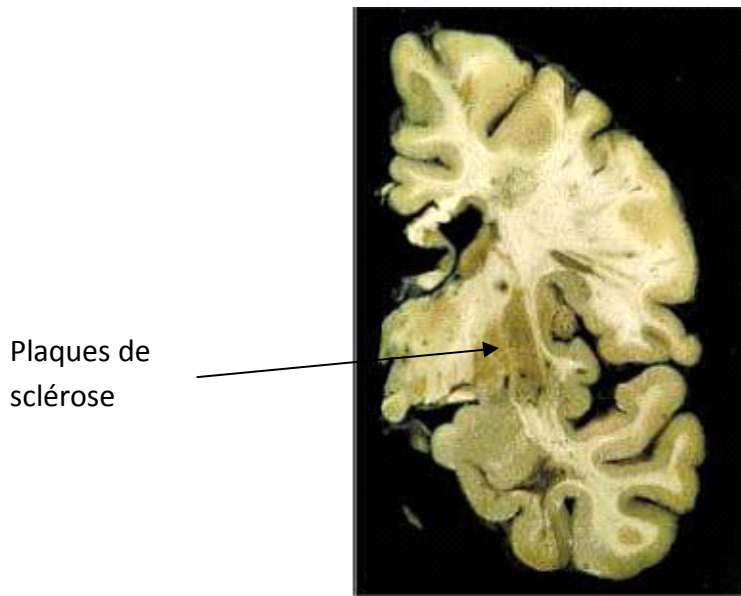


Figure 13 : Plaques bien limitées dans la substance blanche hémisphérique

Macroscopie : inclusion en celloïdine(7)*, laque hématoxylique de Loyez(8)*[36]

La répartition des plaques au sein du SNC est non systématisée et irrégulière d'un malade à l'autre. Si elles prédominent classiquement dans la substance blanche, elles peuvent aussi atteindre la substance grise.

Les autres altérations du SNC appréciables macroscopiquement sont peu spécifiques, tel que l'atrophie cérébrale ou médullaire et la dilatation ventriculaire.

VI.2.2.2. Aspects microscopiques :

Les lésions ont une limite nette (figure 14) qui les sépare du tissu adjacent d'apparence normale. Elles sont le siège d'une gliose astrocytaire constante et d'une raréfaction (voire une 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 présents en grand nombre et la gliose peu abondante (figure15). Au bout d'un an d'évolution en moyenne, les produits de dégradation apparaissent. Les plaques deviennent des lésions chroniques. Elles sont le siège d'une gliose intense et dépourvues de macrophages et cellules lymphoïdes. Ces lésions évoluent indépendamment les unes des autres. Les plaques "jeunes" et "anciennes" cohabitent et parfois les plaques anciennes peuvent se réactiver[37].



Figure 14 : Démyélinisation à contours nets. Plaque centrée sur une veinule.

Microscopie (x100) [36]

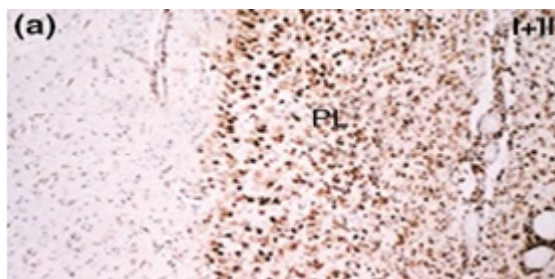


Figure 15 : Aspects histologiques de démyélinisation lors de la SEP; La plaque active (PL) est remplie avec activé macrophages et microglies[38]

VI.2.3. Neuro-imagerie :

VI.2.3.1. IRM conventionnelle :

- Les séquences pondérées en densité de protons/T2 :

Les séquences pondérées en T2 (figure 16) sont les plus sensibles aux modifications du parenchyme pathologique de la SEP. Les lésions aiguës et chroniques apparaissent comme des plages de signal hyper intense. Cette hyper intensité n'est pas spécifique et représente une large gamme de tissus pathologiques incluant l'inflammation, l'œdème, la démyélinisation, la perte axonale et la dégénérescence wallérienne[39]. Les lésions caractéristiques sont bien délimitées, de forme généralement ronde ou ovoïde, mesurent de quelques millimètres à plus d'un centimètre de diamètre. Il peut y avoir un halo de signal moins hyper intense dû à l'œdème dans la phase aiguë de l'inflammation.

- La séquence FLAIR(9)* (Fluid Attenuation Inversion Recovery) :

La séquence FLAIR(9)* est une autre approche qui permet la distinction des lésions à proximité du LCR. Elle améliore la délimitation des signaux hyper intenses dans les zones péri-ventriculaires et cortico sous-corticales.

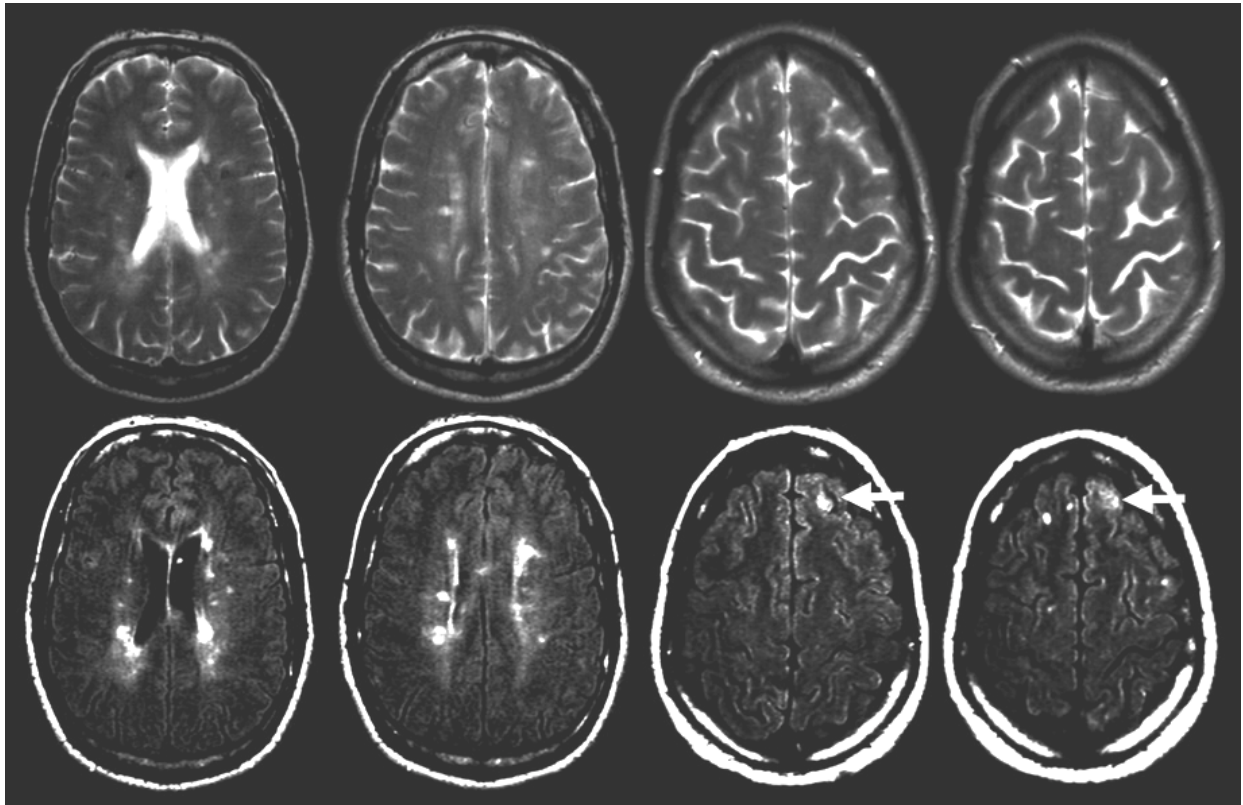


Figure 16 : Séquence axiale pondérée T2 (haut) et séquence FLAIR(9)* (bas) [40]

- La séquence pondéré T1 :

Les lésions hyperintenses en T2 sont également visibles sur les images pondérées en T1 (10 à 20%) (figure 17). Elles correspondent à des aires de signal hypo intense : les « trous noirs ».

A la phase aigüe, ces trous noirs sont probablement dus à un œdème marqué avec ou sans destruction tissulaire et peuvent disparaître quand l'inflammation diminue. Les lésions hypo intenses chroniques persistantes indiquent une destruction tissulaire plus sévère avec réduction de la densité axonale [41].

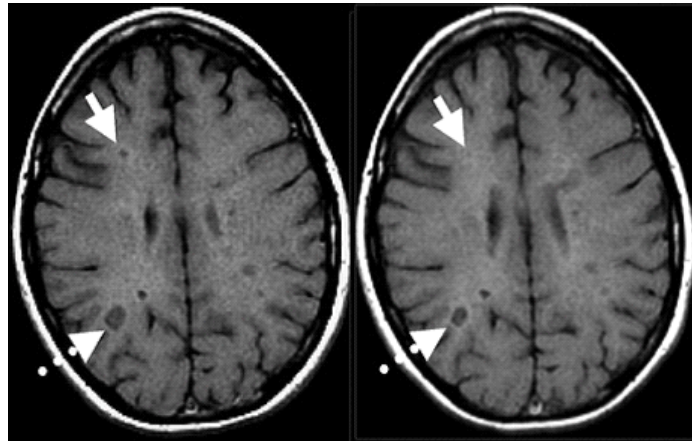


Figure 17 : Séquences axiales pondérées T1 : la lésion hypo intense frontale droite

mais disparaît 8 mois plus tard, révélant ainsi un œdème passager et une remyélinisation [40]

- La prise de contraste

Un produit de contraste (le gadolinium) injecté par voie intraveineuse, rehausse (figure 18) le signal des lésions de la SEP en T1. Elle permet de séparer les lésions actives, des lésions inactives. Le nombre de lésions rehaussées est le paramètre IRM le plus pertinent pour mesurer l'activité inflammatoire de la maladie [41].

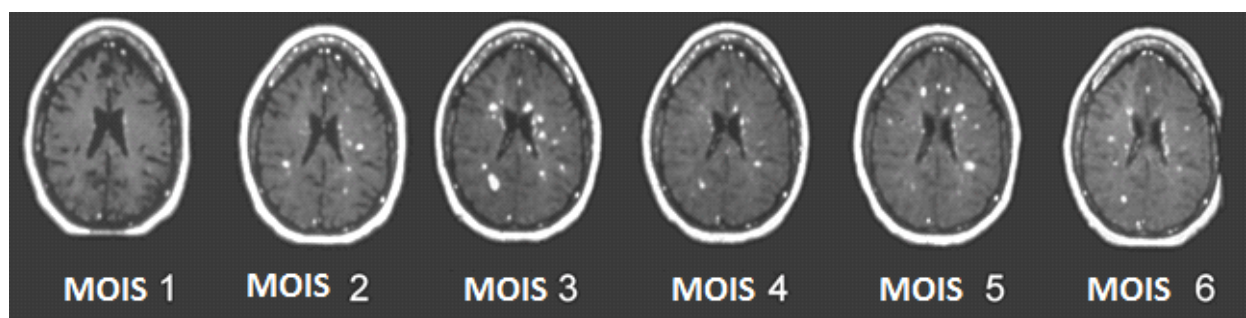


Figure 18 : Rehaussement par le Gadolinium des lésions de SEP durant 6 mois

chez une patiente de 25 ans [40]

VI.2.3.2. IRM non conventionnelle :

Ces nouvelles techniques IRM basées sur la pondération du signal soit par le mouvement des molécules d'eau (imagerie de diffusion), soit par l'organisation architecturale moléculaire (imagerie de transfert d'aimantation), soit par les modifications biochimiques (spectroscopie de Résonance magnétique nucléaire RMN)(11)* ont permis de mieux appréhender les différents types d'atteintes tissulaires, globale et focale, intéressant à la fois la substance blanche SB et la substance grise SG. De la même façon, il a été mis en évidence à partir de l'IRM fonctionnelle, qu'il existerait des processus de réorganisation fonctionnelle compensatoire permettant dans une certaine mesure de limiter l'impact de l'atteinte lésionnelle[42].

VI.2.4. Potentiels évoqués :

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)(10)* permettent d'objectiver l'atteinte du nerf optique; les PEV(10)* sont altérés dans 78% des cas avec accroissement des latences et amplitudes normales. L'altération est bilatérale dans 52% des cas et monoculaire dans 26% des cas ; les PEV(9) sont altérés chez 42% des cas avec baisse de l'acuité visuelle (BAV), 30% des cas sans BAV où l'altération des PEV(10)* confirmait l'atteinte infraclinique des voies visuelles pour les patients dont le diagnostic SEP est retenu; chez les sujets avec un syndrome clinique isolé les PEV(10)* sont altérés chez 85,18 % des cas[43].

L'étude des PEV(10)* 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.

VI.3. Critères diagnostique :

Le diagnostic de la SEP repose sur un faisceau d'argument, 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, 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[44] :**

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

Tableau II: Critères diagnostiques de Mac Donald en 2001[44]

Présentation clinique	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour poser le diagnostic de la SEP
<p>≥ 2 poussées ≥ 2 lésions</p>	<p>Aucun</p>
<p>≥ 2 poussées 1 lésion</p>	<p>=> Dissémination spatiale démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRM ou <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR positif ou <ul style="list-style-type: none"> • poussée suivante impliquant une autre Localisation </p>
<p>1 poussée ≥ 2 lésions [épisode polysymptomatique]</p>	<p>=> Dissémination temporelle démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRM ou <ul style="list-style-type: none"> • 2ème poussée </p>
<p>1 poussée 1 lésion [épisode monosymptomatique ou «Syndrome clinique isolé» (SCI)]</p>	<p>=> Dissémination spatiale démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRM ou <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR positif ET => Dissémination temporelle démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRM ou <ul style="list-style-type: none"> • 2ème poussée </p>
<p>Progression insidieuse évocatrice de SEP [SEP Primaire Progressive]</p>	<p>=> LCR positif ET => Dissémination spatiale démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 9 lésions IRM T2 encéphaliques ou ≥ 2 lésions médullaires ou 4 à 8 lésions encéphaliques et 1 médullaire ou • PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions IRM encéphaliques ou à 1 lésion IRM médullaire et moins de 4 lésions encéphaliques => Dissémination temporelle démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRM ou <ul style="list-style-type: none"> • Progression régulière pendant 1 an </p>

- **Critères de McDonald et al révisés en 2005[35] :**

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 de l'analyse 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 III: Critères diagnostiques de Mac Donald révisés en 2005[35].

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 PEV anormaux ou 2 lésions médullaires focales + LCR positif

• **Critères de Swanton et al 2006[45] :**

En 2006, Swanton et al [45] 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, soustentorielle 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 la SEP certaine, mais une meilleure sensibilité et ne nécessitent pas de prise de contraste.

- **Critères de McDonald et al révisés en 2010[46] :**

L'année 2010 a vu la modification des critères diagnostiques de la 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(9)*, et la confirmation du T2 n'est plus obligatoire, 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.

Tableau IV: critères de McDonald 2010[46].

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	la dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée.
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle)) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la/les lésion(s) symptomatiques ne sont pas prise en compte dans ce calcul	

Tableau V: Critères IRM 2010 de dissémination temporelle.

La dissémination temporelle peut être démontrée par :

- 1- une nouvelle lésion T2 et/ou une prise de gadolinium sur le suivi IRM quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale
- 2- la présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et d'autres ne le prenant pas quel que soit le moment de la réalisation de l'IRM

• **PROPOSITION DE NOUVEAUX CRITÈRES : MAGNIMS 2016 :**

Les propositions du groupe MAGNIMS, qui ne sont pas à proprement parler une élaboration de critères, distinguent comme principales modifications :

- l'inclusion de lésions symptomatiques ;
- l'absence de distinction des topographies corticale/juxtacorticales ;
- au moins 3 lésions périventriculaires ;
- une atteinte du nerf optique.

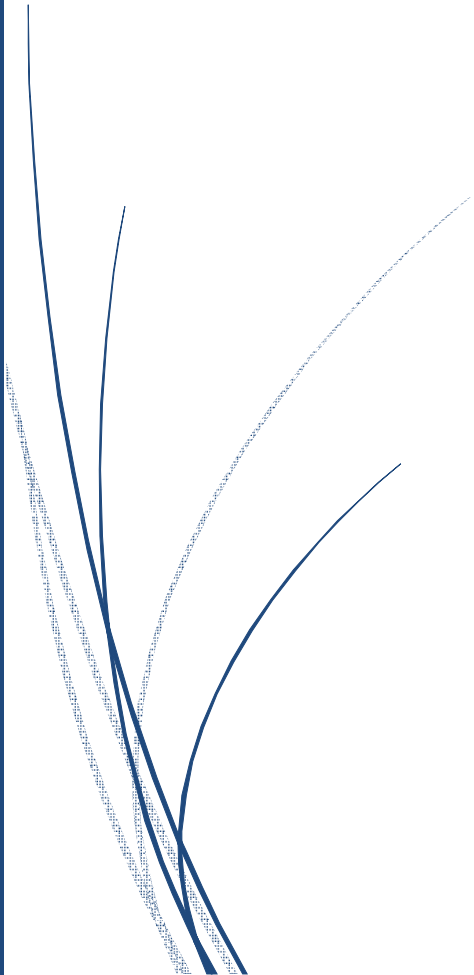
Ces propositions sont intéressantes sur plusieurs points :

- ne plus considérer de différence entre les lésions corticales et juxtacorticales, car il est vrai qu'il est souvent difficile de différencier ces deux topographies ;
- retenir les lésions symptomatiques : en effet, le fait d'avoir plusieurs lésions inflammatoires non rehaussées par le gadolinium, signifie que ces lésions se sont accumulées dans le temps avant l'évènement clinique qualifiant, et donc rentrent dans le cadre d'une dissémination temporelle. Il serait étonnant que ces lésions soient apparues au même moment, cette dernière hypothèse serait alors en faveur d'une ADEM, impliquant l'absence de récurrence clinique ou neuroradiologique à distance ;

- l'inclusion de lésions du nerf optique est intéressante, mais difficile à demander en pratique et difficile à interpréter, raison pour laquelle l'IRM du nerf optique n'était pas retenue dans les critères de 2010.

À l'inverse, ces propositions ne retiennent par certaines topographies qui sont très évocatrices de SEP, notamment les lésions du pédoncule cérébelleux moyen, et également le caractère partiel de la myélite [47].

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL



VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic de la SEP doit être remis en cause chaque fois qu'il existe des signes cliniques ou paracliniques inhabituels, 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 et/ou des 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 qui s'étale sur plus de 2 segments sur l'IRM médullaire.

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

- Recherche d'un syndrome inflammatoire biologique en réalisant ces analyses: NFS, VS, CRP et EPP.
- Sérologies VDRL, TPHA, Borréliose, HIV, Humain T leukemia virus I (HTLV I).
- Dosage de la vit B12 et des folates.
- Anticorps anti DNA natifs, et les Anticorps anti-cytoplasme (ANCA).
- Biopsie des glandes salivaires accessoires et la réalisation du test de Schirmer(12)*.
- Examen ophtalmologiques avec fond d'œil et lampe à fente.

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 (figure 19).

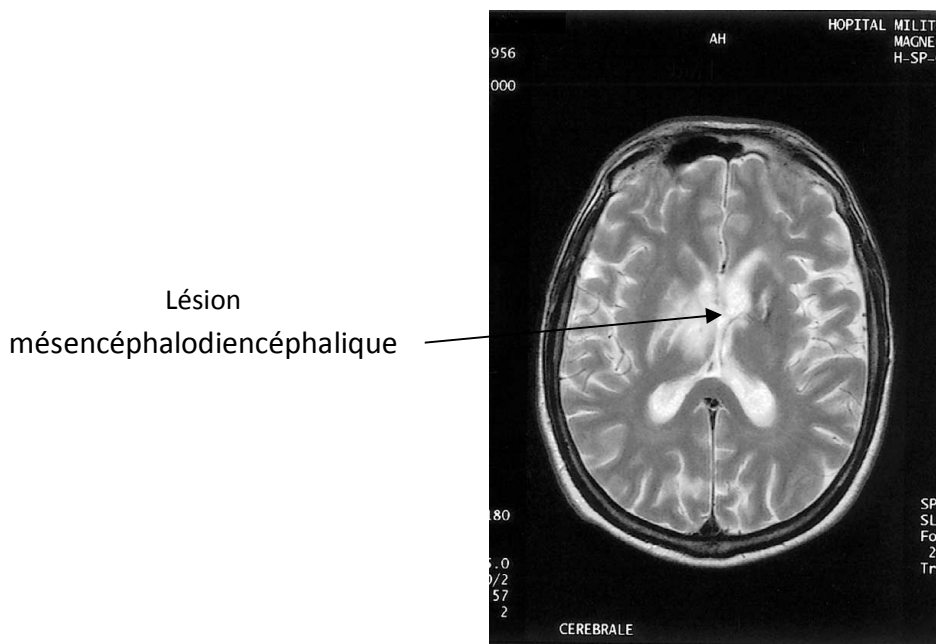


Figure 19: IRM cérébrale. Anomalies de signal du thalamus, du noyau lenticulaire, du bras postérieur et genou de la capsule interne droite chez un patient atteint d'un neurobehçet [48].

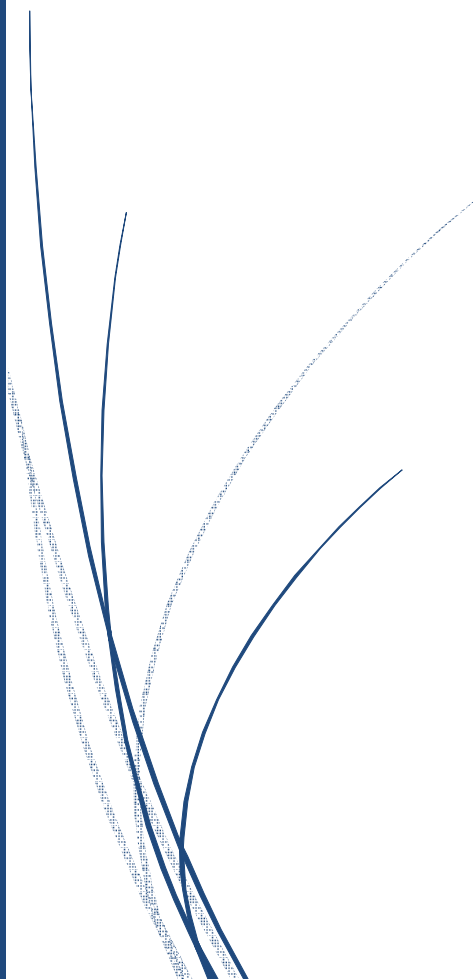
Autres maladies démyélinisantes du SNC :

- ❖ Encéphalomyélite multiphasique.
- ❖ Neuromyéélite optique de Devic.

Affections néoplasique de parois :

- ❖ Méningiome.
- ❖ Cavernome.
- ❖ Fistule dure artérioveineuse.
- ❖ Lymphome.
- ❖ Ependymome.
- ❖ Gliome.

EVOLUTION ET PRONOSTIC



VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

VIII.1. 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 (figure20):

- 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 (SP), 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 (PP) 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 (PR) 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.

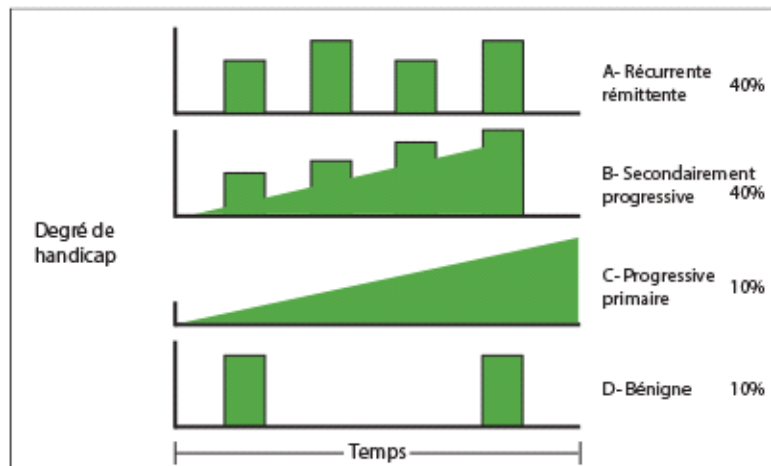


Figure 20 : Schéma représentant les quatre formes d'évolution de la maladie[49].

L'examen neurologique peut être 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 sévérités croissantes (0 à 6 ou 7) est donné à chaque paramètre fonctionnel (PF). Le score global de l'échelle se mesure sur une 70 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).

Ce sont les paramètres du score EDSS (Expanded disability status scale) [50] (tableau VI).

Tableau VI: EDSS: Expanded disability status scale[50].

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

VIII.2. Pronostic :

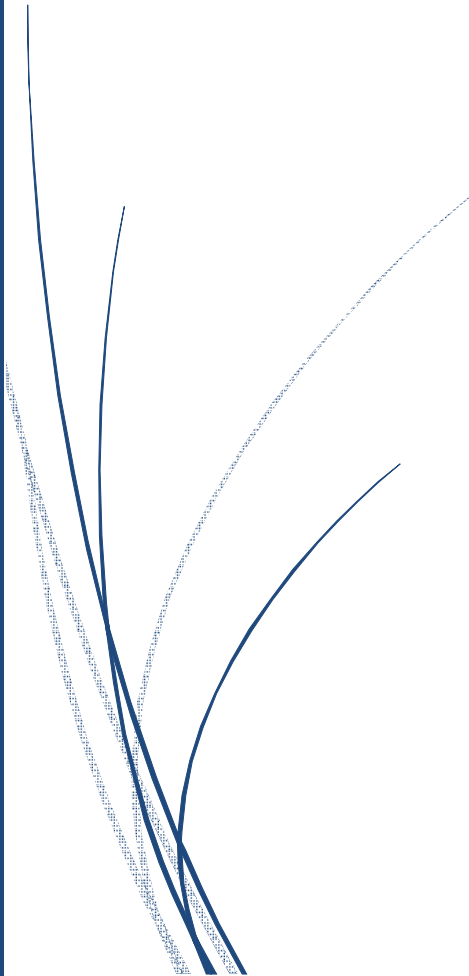
Tous les 10 ans, les patients franchissent un cap dans le handicap. Après 8ans, 50% d'entre eux ont un EDSS 4, après 20 ans, un EDSS 6, après 30 ans, un EDSS 7 et après 40 ans, ils sont décédés [51].

Parmi les facteurs de bon pronostic on peut citer :

- ✓ Forme rémittente.
- ✓ Début visuel.
- ✓ Intervalle entre première et deuxième poussées est supérieur à 2,5 ans.
- ✓ Faible charge lésionnelle à l'IRM.



APPROCHE THERAPEUTIQUE



IX. APPROCHE THERAPEUTIQUE :

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, L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et/ou sur l'évaluation de l'handicap neurologique évalué par l'EDSS.

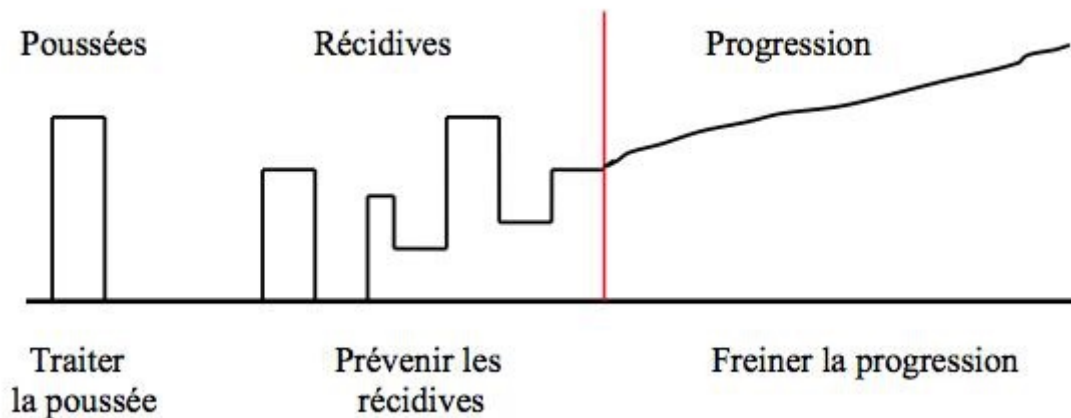


Figure21: Evolution et traitement de la sclérose en plaques [52].

IX.1. Traitement des poussées :

L'injection de méthylprednisolone entraîne une diminution de la perméabilité vasculaire dans le SNC. De plus, de fortes doses administrées par voie intraveineuse modifient la répartition des sous-populations lymphocytaires et diminuent la production de certaines cytokines exerçant ainsi un effet immunomodulateur de courte durée. En pratique, si les corticoïdes restent indiqués dans les poussées sévères, le caractère très transitoire de leur action et leur absence d'efficacité sur le pronostic fonctionnel à moyen terme et à long terme ne justifient pas leur utilisation systématique.

IX.2. Traitement de fond

Le but de ces traitements est de réduire la fréquence des poussées et de retarder l'apparition de la phase progressive. Les médicaments de première ligne sont représentés par les immunomodulateurs alors que les immunosuppresseurs sont utilisés en seconde ligne.

- ***Les immunomodulateurs***

Les immunomodulateurs sont les traitements de fond apparus en premier sur le marché. Ils agissent de façon sélective sur la réponse immunitaire. Tout patient chez lequel le diagnostic de SEP RR est posé peut bénéficier de l'un de ces traitements.

- ✓ **Les interférons (ex : Avonex*, Rebif*, Betaferon*)**

Les interférons sont des cytokines à activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative. Ils ont une efficacité de 30% sur la fréquence des poussées, la réduction des lésions mises en évidence par l'IRM (volume lésionnel et/ou nouvelles lésions) et la diminution du handicap lié aux poussées [53]. Ils sont indiqués dans le cas de SEP rémittente. La mise en place d'un traitement dès la première poussée peut retarder la survenue d'une deuxième.

Ces médicaments ont quelques effets indésirables tels qu'un syndrome pseudo-grippal survenant après l'injection. Il est généralement résolutif avec la prise de paracétamol avant et pendant les 24 h qui suivent l'administration du traitement. Autre effet indésirable, la réaction inflammatoire au point d'injection qui peut aller jusqu'à la nécrose. Il est donc nécessaire de changer de site à chaque administration.

✓ **L'Acétate de glatiramère(2)* (Copaxone*)**

Le glatiramère est un polymère d'acides aminés qui agit sur la différenciation des lymphocytes T (LT). Il favorise la prolifération de certains LT qui vont migrer dans le système nerveux et influencer positivement l'état inflammatoire des lésions.

Il est ainsi indiqué pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires ayant présenté au moins deux poussées successives, avec atteinte neurologique au cours des deux années précédentes, suivies de rémissions totales ou partielles. Il peut aussi être utilisé en cas d'inefficacité du traitement par interférons. Il n'est cependant pas indiqué dans les formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de la SEP.

• ***Les immunosuppresseurs :***

Ce sont des traitements plus agressifs qui sont réservés aux formes les plus graves de la SEP. En dehors du natalizumab (Tysabri*) et du fingolimod(1)* (Gilenya*) tous les autres produits sont utilisés hors AMM.

✓ **Le natalizumab (Tysabri*)**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal et un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il permet de réduire la fréquence des poussées et l'aggravation de la maladie. Cependant, certains cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés. Au Maroc, il a gardé son AMM avec l'indication de traitement de fond des formes très actives de SEP.

✓ **Le fingolimod(1)* (Gilenya*)**

Le fingolimod(1)* est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate(13)*. Il agit en favorisant la rétention des LT naïfs impliqués dans la réponse auto-immune. Il permet une réduction des poussées.

Les effets indésirables rapportés sont la bradycardie, l'œdème de la macula ainsi qu'un risque majoré d'infections respiratoires.

✓ **La mitoxantrone (Elsep*)**

La mitoxantrone est un agent antinéoplasique, qui possède à la fois des propriétés immunosuppressives sur les LT et les macrophages ainsi que des propriétés immunomodulatrices. Elle est aujourd'hui recommandée en maladie et en deuxième intention pour ceux qui ne répondent pas aux interférons [54].

D'autres thérapeutiques peuvent être utilisées en troisième ligne :

✓ **Le cyclophosphamide (Endoxan*)**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant et cytostatique. En l'état actuel des connaissances, il pourrait être indiqué en traitement d'attaque dans des formes rebelles et menaçantes, rapidement évolutives, chez les sujets jeunes (avant 28 ans). Cependant ce médicament n'a pas encore d'AMM dans cette indication.

✓ **L'azathioprine (Imurel*)**

L'azathioprine est un immunosuppresseur cytotoxique agissant principalement sur les lymphocytes T et sur les cellules hématopoïétiques.

Son utilisation hors AMM dans les formes rémittentes montre une efficacité sur le nombre de poussées, sans effet sur l'évolution du handicap. Il

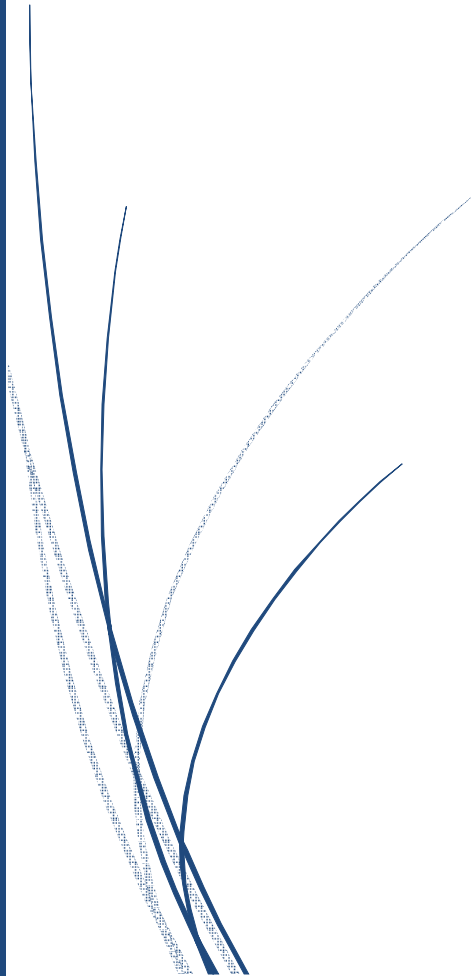
est recommandé de ne pas l'interrompre chez les patients traités depuis plusieurs années.

✓ **Le méthotrexate**

Le méthotrexate a montré un effet significatif sur l'évolution globale des patients atteints de la forme progressive de la SEP mais aucun effet sur les poussées.



CONCLUSION



CONCLUSION

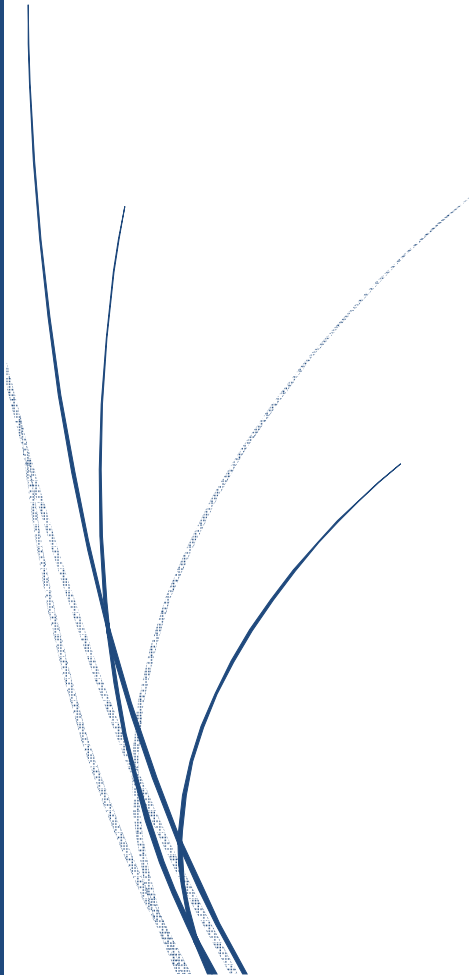
La Sclérose en plaques est une affection neurologique évolutive source d'handicap majeur chez l'adulte jeune. Du fait de cet âge de survenue, la SEP a un retentissement majeur sur la vie familiale et professionnelle et un coût économique important.

Maladie multifactorielle (génétiques, environnementaux, notamment infectieux). A noter qu'il y a aucune augmentation significative du risque de développer une SEP par rapport à la population générale après vaccination contre l'hépatite B.

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



RESUME



RESUME

Titre : La sclérose en plaques actualités diagnostiques et thérapeutiques.

Auteur : BAHROU najib.

Directeur de thèse : Pr.HAMZAOUI Sakina.

Mots clés : sclérose en plaques, handicap majeur, atteinte sensitivomotrice, atteinte cognitive, interférons.

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire démyélinisante affectant le système nerveux central, fréquente chez les jeunes sujets surtout de sexe féminin, avec une évolution soit rémittente soit progressive.

Elle est responsable d'un handicap qui est fonction de la localisation des plaques avec une atteinte qui peut être sensitivomotrice, mais également cognitive et génito-sphinctérienne, la fatigue est aussi l'un des principaux symptômes.

Les données génétiques et immunologiques plaident pour l'existence d'un mécanisme auto-immun mais le rôle des facteurs environnementaux, possiblement infectieux, reste possible.

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique. Il est complété par des examens radiologiques, électro-physiologiques et biologiques.

La prise en charge de la SEP est basée sur le traitement des poussées par l'administration de fortes doses de corticoïdes, ainsi que des traitements de fond qui sont réservés aux formes récurrentes rémittentes, on en distingue les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

ABSTRACT

Title : Multiple sclerosis diagnostic and therapeutic news.

Author : BAHROU Najib

Director : Pr.HAMZAOUI Sakina

Keywords: multiple sclerosis, major disability, sensitivomotor impairment, cognitive impairment, interferons.

Multiple sclerosis is a demyelinating inflammatory pathology affecting central nervous system. In young patients especially women, it is the most frequent neurological disease, presenting an evolutionary pattern of progression and remission.

The resultant disability depends on the location of the plaques, with sensorimotor and also cognitive or genitor-sphincteric involvement. Genetic and immunological studies suggest that MS is an auto-immune disease, partially genetically determined but the role of an environmental factor, possibly infectious is possible.

The diagnosis of these diseases is ultimately a clinical decision, although examination of cerebrospinal fluid (CSF) and other complementary tests such magnetic resonance imaging (MRI) and evoked potentials can be contributive.

The coverage of Multiple sclerosis is based on the treatment of relapses with high doses of corticosteroids, and background treatment which are reserved for recurrent relapsing forms, there are immunomodulators that are prescribed in first-line, and immunosuppressants.

ملخص

العنوان : التصلب اللويحي المتعدد مستجدات التشخيص والعلاج.

المؤلف : بحرو نجيب.

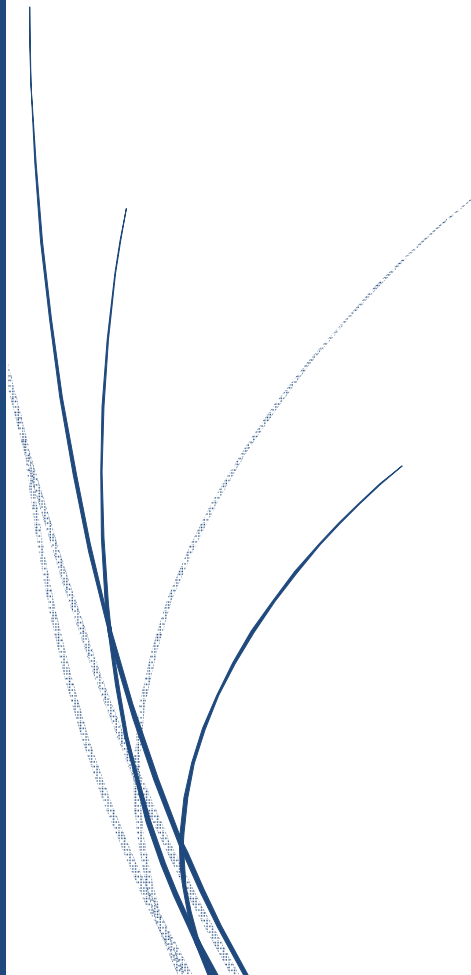
مدير(ة) الأطروحة : السيدة حمزاوي سكيمة.

المصطلحات الأساسية: التصلب اللويحي المتعدد - إعاقة كبرى - ضعف حسي حركي - ن ضعف معرفي - انترفرون.

يعد التصلب اللوئحي مرض التهابيا يصيب الجهاز العصبي المركزي, وهو من الامراض العصبية الاكثر شيوعا التي تصيب الشباب و خاصة الجنس النسوي يتطور مرض التصلب اللوئحي إما بطريقة تدريجية أو إنتكاسية . تختلف اعراض المرض حسب تموضع اللويحات وقد تكون عبارة عن ضعف حسي حركي او اضطراب معرفي . تبين البيانات الوراثية و المناعية تدخل آلية المناعة الذاتية و كذلك العوامل الطبيعية المعدية في ظهور المرض يعتمد تشخيص المرض أساسا على معرفة الاعراض كما تساعد صور الرنين المغناطيسي على تأكيد التشخيص و يمكن الاستناد على اختبارات الاستجابة أخرى كاختبارات بيولوجية أو اختبارات الاستجابة المحرصة . يعتمد علاج التصلب اللوئحي على علاج النكسات بجرعة عالية من كورتيكوستيرويد ، و علاجات محفوظة لأشكال متكررة الانتكاس كمعدلات المناعة وقامعات المناعة.



ANNEXES



ANNEXES

(1)*: appartient à la classe des médicaments appelés modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate(S1P). Il s'utilise dans le traitement de la forme cyclique (poussées-rémissions) de la sclérose en plaques ou SEP.

(2)*: agent immunomodulateur. Chez l'animal, il a été montré que cette molécule était efficace dans la guérison, la prévention et la réduction de l'intensité des formes aiguës et rémittentes d'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le primate (singes rhésus et babouin). Le suivi de l'IRM cérébrale a montré la réduction de la formation de nouvelles lésions (à la fois en séquences pondérées T1 ou T2) deux mois après le début du traitement.

(3)*: classé dans la famille des Circoviridae du genre Anellovirus, a été trouvé pour la première fois chez un patient atteint d'hépatite non-A-E, aucune pathogénicité humaine du TTV n'a été complètement établie, les observations potentiellement intéressantes incluent une charge virale plus élevée chez les patients atteints de myopathies inflammatoires idiopathiques sévères, de cancer et de lupus.

(4)*: également appelé rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif rapproché, est une mesure statistique, souvent utilisée en épidémiologie, exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives.

(5)*: L'effet d'une variable étudiée concernant la probabilité de la survenue d'un événement ou d'un risque. La probabilité à chaque instant que l'événement indiqué se produise pendant le temps d'observation.

(6)*: Décrit en 1928 par Balo lésions constituées d'une alternance de bandes concentriques de myéline normale et de zones de démyélinisation. Cette alternance est responsable en imagerie d'un aspect en cercles concentriques dit en « bulbe d'oignon ». L'évolution est habituellement monophasique.

(7)*: Suspension colloïdale de nitrocellulose dans un mélange d'alcool et d'éther, qui laisse, après évaporation du solvant, une mince pellicule étanche et adhérente.

(8)*: apparaît lors de la coloration à l'hématoxyline qui permet de détecter la myéline.

(9)*: provient de l'anglais " Fluid Attenuated Inversion Recovery ". Cette séquence est basée sur la technique d'inversion-récupération. Le signal provenant du liquide céphalo-rachidien (LCR) est supprimé et un long temps d'écho est utilisé afin de donner à cette séquence une forte pondération T2. La séquence FLAIR est bien adaptée à l'imagerie du cerveau. Cette séquence améliore la détection des lésions du parenchyme cérébral, particulièrement celles qui sont localisées à l'interface parenchyme cérébral-LCR. Les pathologies de la substance blanche (ex: ramollissements, processus de démyélinisation.) apparaissent hyperintenses.

(10)* : la réponse électrique du cortex qui est provoquée par une stimulation visuelle. Les PEV résultent de l'enregistrement des variations de potentiels générés par l'activité bio-ionique du cortex occipital consécutif à un stimulus visuel dont un paramètre varie dans le temps.

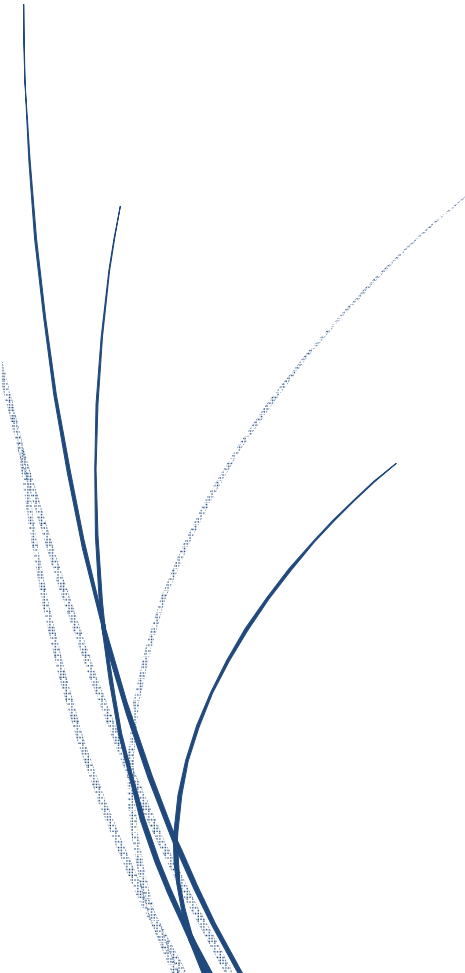
(11)* : une technique qui exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Elle est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN), utilisé également en imagerie médicale sous le nom d'IRM ; les applications les plus importantes pour la chimie organique sont la RMN du proton et du carbone 13 effectuée sur des solutions liquides.

(12)* : utilisé en ophtalmologie pour déceler la xérophtalmie. Ce test permet donc d'évaluer la quantité de larmes dans l'œil. Il s'agit d'une méthode invasive.

(13)* : sphingolipide de signalisation cellulaire, encore décrit comme un médiateur lipidique bioactif. Les sphingolipides forment une classe de lipides caractérisée par un amino-alcool gras particulier la sphingosine.



REFERENCES



BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. Milo and E. Kahana, “Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 9, no. 5, pp. A387–A394, 2010.
- [2] S. V. Ramagopalan, G. C. DeLuca, A. Degenhardt, and G. C. Ebers, “The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 201–202, no. C, pp. 183–199, 2008.
- [3] C. R. Gale and C. N. Martyn, “Migrant studies in multiple sclerosis,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 47, no. 4–5, pp. 425–448, 1995.
- [4] S. Pharmaceutics, “Letters to the Editor Letters to the Editor,” *Clin. Cardiol.*, vol. 224, no. October 2014, pp. 871–872, 2000.
- [5] A. L. Astier and D. A. Hafler, “Abnormal Tr1 differentiation in multiple sclerosis,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 191, no. 1–2, pp. 70–78, 2007.
- [6] N. Couturier *et al.*, “Mast cell transcripts are increased within and outside multiple sclerosis lesions,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 195, no. 1–2, pp. 176–185, 2008.
- [7] J. F. Kurtzke and A. Heltberg, “Multiple sclerosis in the Faroe Islands : an epitome,” vol. 54, pp. 1–22, 2001.
- [8] K. Claire Simon, H. Schmidt, S. Loud, and A. Ascherio, “Epstein-Barr virus candidate genes and multiple sclerosis,” *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 4, no. 1, pp. 60–64, 2015.

- [9] V. A. Ricigliano *et al.*, “Epstein Barr virus nuclear antigen 2 binding sites distribution overlap with MS-associated regions,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 275, no. 1–2, p. 51, 2014.
- [10] E. L. Thacker, F. Mirzaei, and A. Ascherio, “Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis,” *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. 3, pp. 499–503, 2006.
- [11] K. Kakalacheva, C. Münz, and J. D. Lünemann, “Viral triggers of multiple sclerosis,” *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, vol. 1812, no. 2, pp. 132–140, 2011.
- [12] T. P. Hughes *et al.*, “Climate Change, Human Impacts, and the Resilience of Coral Reefs,” *Science (80-.)*, vol. 301, no. August, pp. 929–933, 2003.
- [13] G. A. Biagini, E. Richier, P. G. Bray, H. Vial, and S. A. Ward, “Heme Binding Contributes to Antimalarial Activity of,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 47, no. 8, pp. 2584–2589, 2003.
- [14] M. Soilu-Hänninen, L. Airas, I. Mononen, a Heikkilä, M. Viljanen, and a Hänninen, “25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis,” *Mult. Scler.*, vol. 11, no. 3, pp. 266–271, 2005.
- [15] R. M. Reese, D. M. Richman, J. M. Belmont, and P. Morse, “Functional characteristics of disruptive behavior in developmentally disabled children with and without autism,” *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 35, no. 4, pp. 419–428, 2005.

- [16] A. K. Hedström *et al.*, “Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 134, no. 3, pp. 653–664, 2011.
- [17] M. A. Hernán, S. S. Jick, G. Logroscino, M. J. Olek, A. Ascherio, and H. Jick, “Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 128, no. 6, pp. 1461–1465, 2005.
- [18] Y. Comenge and M. Girard, “Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: Adding the credibility of molecular biology to an unusual level of clinical and epidemiological evidence,” *Med. Hypotheses*, vol. 66, no. 1, pp. 84–86, 2006.
- [19] P. Zamboni *et al.*, “Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 80, no. 4, pp. 392–399, 2008.
- [20] H. Neumann, I. M. Medana, J. Bauer, and H. Lassmann, “Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases,” *Trends Neurosci.*, vol. 25, no. 6, pp. 313–319, 2002.
- [21] Y. Shi *et al.*, “Critical regulation of CD4⁺ T cell survival and autoimmunity by β -arrestin 1,” *Nat. Immunol.*, vol. 8, no. 8, pp. 817–824, 2007.
- [22] D. Brassat, “Physiopathologie de la sclérose en plaques,” *Presse Med.*, vol. 39, no. 3, pp. 341–348, 2010.

- [23] F. Zipp, J. G. Weil, and K. M. Einhäupl, “No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination,” *Nat. Med.*, vol. 5, no. 9, pp. 964–965, 1999.
- [24] A. D. Sadovnick and D. W. Scheifele, “School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis,” *Lancet*, vol. 355, no. 9203, pp. 549–550, 2000.
- [25] D. R. . P. H. A LBERTO A SCHERIO , M.D., D R .P.H., S HUMIN M. Z HANG , M.D., S C .D., M IGUEL A. H ERNÁN , M.D., D R .P.H., M ICHAEL J. O LEK , M.D., P AUL M. C OPLAN , S C .D., K IMBERLY B RODOVICZ , M.P.H., AND A LEXANDER M. W ALKER , M.D. and A, “Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis,” *N Engl J Med*, vol. 344, no. 5, pp. 327–332, 2001.
- [26] F. DeStefano, “Vaccinations and Risk of Central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults,” *Arch. Neurol.*, vol. 60, no. 4, p. 504, 2003.
- [27] H. M.A., J. S.S., and O. M.J., “Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: A prospective study,” *Neurology*, vol. 63, no. 5, pp. 838–842, 2004.
- [28] Y. Mikaeloff, G. Caridade, B. Husson, S. Suissa, and M. Tardieu, “Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: Prognostic factors for relapse,” *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 11, no. 2, pp. 90–95, 2007.

- [29] T. Schu, R. Bouvet, and M. Le Gueut, “‘ patite B et sclérose en plaques : Vaccination hépatite B et l’ indemnisation des victimes : From medical uncertainty to compensation for victims,” pp. 1–7, 2014.
- [30] C. Confavreux, S. Suissa, P. Saddier, V. Bourdès, and S. Vukusic, “Vaccinations and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 5, pp. 319–326, 2001.
- [31] P. Gallien, B. Nicolas, and A. Guichet, “Le point sur la sclérose en plaques,” *Kinésithérapie, la Rev.*, vol. 12, no. 125, pp. 17–22, 2012.
- [32] J. de S. Seze *et al.*, “Acute Fulminant Demyelinating Disease: A Descriptive Study of 60 Patients,” *Arch Neurol*, vol. 64, no. 10, pp. 1426–1432, 2007.
- [33] S. E. Litwiller, E. M. Frohman, and P. E. Zimmern, “Multiple sclerosis and the urologist,” *J. Urol.*, vol. 161, no. 3, pp. 743–757, 1999.
- [34] H. Zéphir, “Fatigue et sclérose en plaques,” *Prat. Neurol. - FMC*, vol. 5, no. 1, pp. 49–56, 2014.
- [35] C. H. Polman *et al.*, “Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2005 Revisions to the ‘ McDonald Criteria ,”” vol. 11, pp. 840–846, 2005.
- [36] J. J. Hauw, P. Delaère, D. Seilhean, and P. Cornu, “Morphology of demyelination in the human central nervous system,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 40, no. 2–3, pp. 139–152, 1992.

- [37] M. Sospedra and R. Martin, “Immunology of Multiple Sclerosis,” *Semin. Neurol.*, vol. 36, no. 2, pp. 115–127, 2016.
- [38] H. Lassmann, W. Brück, and C. Lucchinetti, “Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: Implications for diagnosis and therapy,” *Trends Mol. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 115–121, 2001.
- [39] M. M. Ouellette *et al.*, “High-intensity resistance training improves muscle strength, self-reported function, and disability in long-term stroke survivors,” *Stroke*, vol. 35, no. 6, pp. 1404–1409, 2004.
- [40] R. Bakshi, T. Prakash, D. Dash, and V. Brahmachari, “In silico characterization of the INO80 subfamily of SWI2/SNF2 chromatin remodeling proteins,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 320, no. 1, pp. 197–204, 2004.
- [41] A. Bitsch, J. Schuchardt, S. Bunkowski, T. Kuhlmann, and W. Brück, “Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation.,” *Brain*, vol. 123 (Pt 6, pp. 1174–83, 2000.
- [42] R. Bakshi *et al.*, “Review MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects,” pp. 615–625, 2008.
- [43] M. R. Khelouf, A. Benbakhti, H. Bouzenada, M. Nefti, M. Bendini, and F. Messaoudi, “Les potentiels évoques visuels gardent-ils encore un intérêt diagnostique dans la sclérose en plaques ?,” *Rev. Neurol. (Paris)*., vol. 172, p. A87, 2016.

- [44] W. McDonald *et al.*, “Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis ... [*Ann Neurol* . 2001] - PubMed - ... Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis . Publication Types , MeSH T,” *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. April, p. 11456302, 2001.
- [45] J. K. Swanton, “Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, no. 7, pp. 830–833, 2006.
- [46] C. H. Polman *et al.*, “Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria,” 2011.
- [47] P. Labauge, “Critères diagnostiques de la sclérose en plaques,” *Pratique Neurologique - FMC*, vol. 8, no. 2. Elsevier Masson SAS, pp. 118–121, 2017.
- [48] M. H. Houman *et al.*, “Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet: Analyse d’une série de 27 patients,” *Rev. Med. Interne*, vol. 23, no. 7, pp. 592–606, 2002.
- [49] F. H. Jacques, “Defining the clinical course of multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 84, no. 9, p. 963, 2015.
- [50] J. F. Kurtzke, “Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS),” *Neurology*, vol. 33, no. 11, pp. 1444–1444, 1983.

- [51] L. Freeman and A. Fromont, “21 e congrès scientifique de la fondation ARSEP,” vol. XVI, pp. 232–245, 2012.
- [52] G. Edan *et al.*, “Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 62, no. 2, pp. 112–8, 1997.
- [53] O. Gout, C. Bensa, and R. Assouad, “Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 31, no. 8, pp. 575–580, 2010.
- [54] G. Edan, S. Morrissey, and E. Le Page, “Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 223, no. 1, pp. 35–39, 2004.

WEBOGRAPHIE

- ✓ <http://www.sante.gov.ma/pages/Education.aspx>
- ✓ <http://www.annalsofian.org/text.asp?2012/15/1/2/93266>
- ✓ https://library.med.utah.edu/kw/ms/mml/ms_oligoclonal.html

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:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاع علاصحة 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

التصلب اللويحي المتعدد مستجدات التشخيص والعلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: نجيب بحرو

المزاد في: 18 شتنبر 1991 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التصلب اللويحي المتعدد - إعاقة كبرى - ضعف حسي حركي -
ضعف معرفي - انتروفرون.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: أحمد كاويزي أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيدة: سكبنة الحمزاوي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيدة: نزهة السعودي أستاذة في علم الدم البيولوجي
	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية
	السيد: ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
	السيد: عبد الحميد زرارة أستاذ في علم الأحياء الدقيقة