

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2015

Thèse N°155/15

SCLEROSE EN PLAQUES : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE NEUROLOGIE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAÏL DE MEKNES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/10/2015

PAR

Mlle. CHOUAIB HAJAR

Née le 13/07/1990 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Sclérose en plaques- Étude rétrospective- Épidémiologie clinique- IRM cérébrale-
Corticoïdes- Interféron β

JURY

M.	ROUIMI ABDELHADI.....	PRESIDENT & RAPPORTEUR
M.	BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	} JUGES
M.	SOUIRTI ZOUHAYR.....	
M.	ZAINOUN BRAHIM.....	
M.	ZIADI TARIK.....	MEMBRE ASSOCIE
	Professeur de Neurologie	
	Professeur de Neurologie	
	Professeur agrégé de Neurologie	
	Professeur agrégé de Radiologie	
	Professeur assistant en Radiologie	

Liste des tableaux :

Tableau 1: Données IRM de nos patients.....	29
Tableau 2: Résultats des Ponctions Lombaires	35
Tableau 3 : Résultats des examens para-cliniques réalisés chez nos patients.....	36
Tableau 4 : EDSS moyen en fonction du sexe, de l'âge de début et de la forme évolutive.....	39
Tableau 5: Répartition du traitement de fond en fonction des formes cliniques.....	41
Tableau 6 : Evolution de l'EDSS.....	44
Tableau 7 : Données à l'IRM de suivi de nos patients.....	44
Tableau 8 : Répartition des formes cliniques selon le sexe.....	46
Tableau 9: Comparaison de l'âge de début des troubles, de l'âge au diagnostic et du délai diagnostique avec les données de la littérature.....	53
Tableau 10: comparaison du sex-ratio avec les données de la littérature.....	55
Tableau 11: Comparaison du pourcentage des formes familiales avec les données de la littérature.....	58
Tableau 12: Comparaison du pourcentage des signes révélateurs avec les données de la littérature.....	62
Tableau 13: Fréquences des signes cliniques au dernier examen neurologique.....	64
Tableau 14: Les troubles cognitifs dans la SEP.....	75

Tableau 15: Comparaison du pourcentage des formes cliniques avec d'autres séries hospitalières.....	79
Tableau 16: Aspects IRM suggestifs de pathologie inflammatoire démyélinisante...82	
Tableau 17 : Critères d'évolutivité du NEDA-4.....	83
Tableau 18: Comparaison des résultats des PEV avec les données de la littérature...84	
Tableau 19: Comparaison des différents moyens thérapeutiques avec d'autres séries marocaines.....	108

Liste des graphiques :

Graphique 1 : Répartition de nos patients selon leurs catégories.....	16
Graphique 2 : Répartition de nos patients selon l'année d'admission.....	17
Graphique 3 : Répartition de nos patients selon l'origine.....	18
Graphique 4 : Répartition de nos patients selon l'âge de début des symptômes.....	19
Graphique 5 : Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission.....	20
Graphique 6 : Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic.....	21
Graphique 7 : Délai diagnostic.....	22
Graphique 8 : Répartition des cas en fonction du sexe.....	23
Graphique 9 : Répartition des cas en fonction de l'âge et du sexe.....	23
Graphique 10 : Répartition des cas selon la première présentation clinique.....	25
Graphique 11 : Pourcentages des symptômes révélateurs.....	26
Graphique 12 : Pourcentages des signes cliniques au premier examen.....	27
Graphique 13 : Pourcentages des signes cliniques au dernier examen.....	28
Graphique 14 : Contribution des examens complémentaires au diagnostic.....	37
Graphique 15 : Pourcentages des formes cliniques au diagnostic.....	38
Graphique 16 : Pourcentage des thérapeutiques associées.....	42
Graphique 17 : Durées de suivi de nos patients.....	43
Graphique 18 : Pourcentages des formes cliniques au dernier examen.....	45

Liste des images :

Carte1 : Répartition de la prévalence de la SEP dans le monde.....	50
Carte 2 : Répartition de l'âge moyen d'apparition de la SEP dans le monde.....	52
Carte 3 : Répartition du Sex-Ratio de la SEP dans le monde.....	54

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ACTH : Adrénocorticotrophine

ALAT : Alanine amino–transférerase

AVCH : Accident vasculaire cérébral hémorragique

BAV : Baisse de l’acuité visuelle

BOC : Bandes oligoclonales

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIS : Syndrome cliniquement isolé

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CNOPS : Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale

CNSS : Caisse nationale de sécurité sociale

EBV: Epstein–Barr virus

EDMUS: European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

FDA: Food and Drug Administration

FLAIR : Fluid–attenuated inversion recovery

FO : Fond d’œil

GB : Globule blanc

HDS : Hôpital des spécialités

HHV : Human Herpesvirus

HLA : Human leukocyte antigen

HMIMV : Hôpital militaire d’instruction Mohammed V

HMMI : Hôpital militaire Moulay Ismail

HTA : Hypertension artérielle

IL : Interleukine

IgG : Immunoglobuline G

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

JC virus : John Cunningham virus

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LEMP : Leuco-encéphalopathie multifocale progressive

MP IV : Méthyl prédnisolone (intraveineux)

MSRV : Multiple sclerosis-associated retrovirus

NO : Névrite optique

NORB : Névrite optique rétrobulbaire

OIN : Ophtalmoplégie internucléaire

PEV : Potentiels évoqués visuels

PL : Ponction lombaire

SEP : Sclérose en plaques

SEP PP : Sclérose en plaques progressive primaire

SEP PR : Sclérose en plaques progressive à rechute

SEP RR : Sclérose en plaques récurrente-rémittente

SEP SP : Sclérose en plaques secondairement progressive

SNC : Système nerveux central

SPA : Spondylarthrite ankylosante

SR : Sex-ratio

TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VHB: Virus de l'hépatite B

VHC: Virus de l'hépatite C

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

INTRODUCTION	10
PATIENTS ET METHODES	12
I. Critères d'inclusion	13
II. Critères d'exclusion	13
III. Recueil de données	13
IV. Analyse statistique	13
RESULTATS.....	15
I. Epidémiologie	16
1. Répartition des cas selon la catégorie et la couverture sociale.....	16
2. Répartition des cas selon l'année d'admission.....	17
3. Répartition des cas selon l'origine	18
4. Répartition des cas selon l'âge	19
5. Répartition des cas selon le sexe	23
6. Répartition selon l'âge au diagnostic et le sexe.....	23
II. Les antécédents	24
III. Symptomatologie clinique	25
1. Signes révélateurs	25
2. Examen clinique à la première hospitalisation.....	27
3. Au dernier examen clinique.....	28
IV. Les explorations para-cliniques	29
1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	29
2. Ponction lombaire (PL)	35
3. Potentiel évoqués visuels (PEV)	35
4. Bilan immunologique et /ou infectieux	36

V.	Le diagnostic	37
1.	Certitude diagnostique	37
2.	Formes cliniques au diagnostic.....	38
3.	L'EDSS	39
VI.	Le traitement	40
1.	Le traitement des poussées	40
2.	Le traitement de fond	41
3.	Les thérapeutiques associées	42
VII.	Le suivi	43
1.	L'EDSS	44
2.	L'IRM de contrôle	44
3.	La transformation de la forme clinique	45
4.	Le changement du traitement de fond	46
5.	Inaptitude au travail	47
	DISCUSSION.....	48
I.	Epidémiologie	49
1.	Fréquence	49
2.	Répartition selon l'âge	52
3.	Répartition selon le sexe	54
4.	Facteurs génétiques	56
II.	Les antécédents	59
III.	Données cliniques	61
1.	Signes inauguraux	61
2.	Les signes cliniques à la phase d'état	64
IV.	Les formes cliniques	77

V.	Les examens para-cliniques	80
	1. L'IRM	80
	2. Potentiels évoqués visuels	84
	3. Ponction lombaire et étude du LCR	85
VI.	Traitement	86
	1. Traitement de la poussée	86
	2. Traitement de fond	88
	3. Thérapeutiques associées	99
VII.	Perspectives	109
	CONCLUSION	111
	RESUMES	113
	BIBLIOGRAPHIE	118
	ANNEXES	132

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une pathologie chronique et incurable du SNC, habituellement diagnostiquée au cours de la deuxième ou la troisième décennie de la vie. Elle atteint plus souvent les femmes que les hommes, altérant significativement leur qualité de vie, et générant des coûts considérables aux patients, aux systèmes de soins, et à la société.

Bien que l'étiologie de la SEP ne soit pas totalement élucidée, de très nombreux éléments de preuve permettent d'affirmer une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. Sa physiopathologie implique une attaque auto-immune aberrante des oligodendrocytes, qui synthétisent et préservent la gaine de myéline.

Quatre formes évolutives de la maladie ont été identifiées, et environ 85% des personnes atteintes de SEP ont une forme récurrente rémittente, caractérisée par des poussées suivies de rémissions. Les signes et symptômes de la SEP dépendent des zones du SNC démyélinisées. Les critères diagnostiques de la SEP imposent une preuve d'atteinte d'au moins deux zones séparées du SNC, une preuve que l'atteinte est survenue à deux moments différents dans le temps, et l'élimination d'autres diagnostics possibles. Ceci repose surtout sur la clinique et l'apport de l'IRM.

Les traitements de fonds qui réduisent la fréquence des poussées, le développement de lésions cérébrales, et la progression du handicap constituent le traitement standard des formes récurrentes de SEP, et doivent être initiés le plus tôt possible.

Ce travail est une étude rétrospective, descriptive et comparative du profil clinique, para-clinique, thérapeutique et évolutif de l'ensemble des cas de SEP colligés au service de Neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période 1999–2015.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons analysé rétrospectivement tous les dossiers classés « SEP » dans les registres d'hospitalisation du service de neurologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, colligés depuis sa création en 1999 jusqu'au mois de Mai 2015, soit une période de 16 ans. Seuls ont été retenus les dossiers répondant à nos critères d'inclusion.

I. Critères d'inclusion

1. Patients admis au service entre 1999 et le 31/05/2015.
2. Patients ayant bénéficié d'au moins une IRM.
3. SEP définie selon les critères de Mc Donald révisés (2010). (**Annexe 1**)
4. Bilan d'élimination négatif.

II. Critères d'exclusion

1. Patients hospitalisés en dehors de la période d'étude.
2. Dossiers incomplets (Pas d'IRM).
3. Patients ne répondant pas aux critères de Mc Donald révisés 2010.

III. Recueil de données

Pour l'analyse des dossiers, nous avons établi une fiche d'exploitation. (**Annexe 2**).

Les sources des différentes données recueillies sur les fiches d'exploitation, étaient les observations cliniques, les lettres des médecins généralistes ou spécialistes, les résultats des explorations para-cliniques et le suivi noté par les médecins du service sur le dossier médical lors des consultations à titre externe.

IV. Analyse statistique

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés par Excel 2010.

Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives de distribution symétrique ont été décrites en moyenne et les variables de distribution asymétrique en médiane.

Il est nécessaire de noter que les résultats obtenus exprimés en pourcentage ont été rapporté au nombre total des cas.

Sur 104 dossiers classés « SEP », 84 dossiers ont pu être retrouvés et analysés et 62 uniquement répondaient à nos critères d'inclusion. 22 ont été éliminés pour les raisons suivantes :

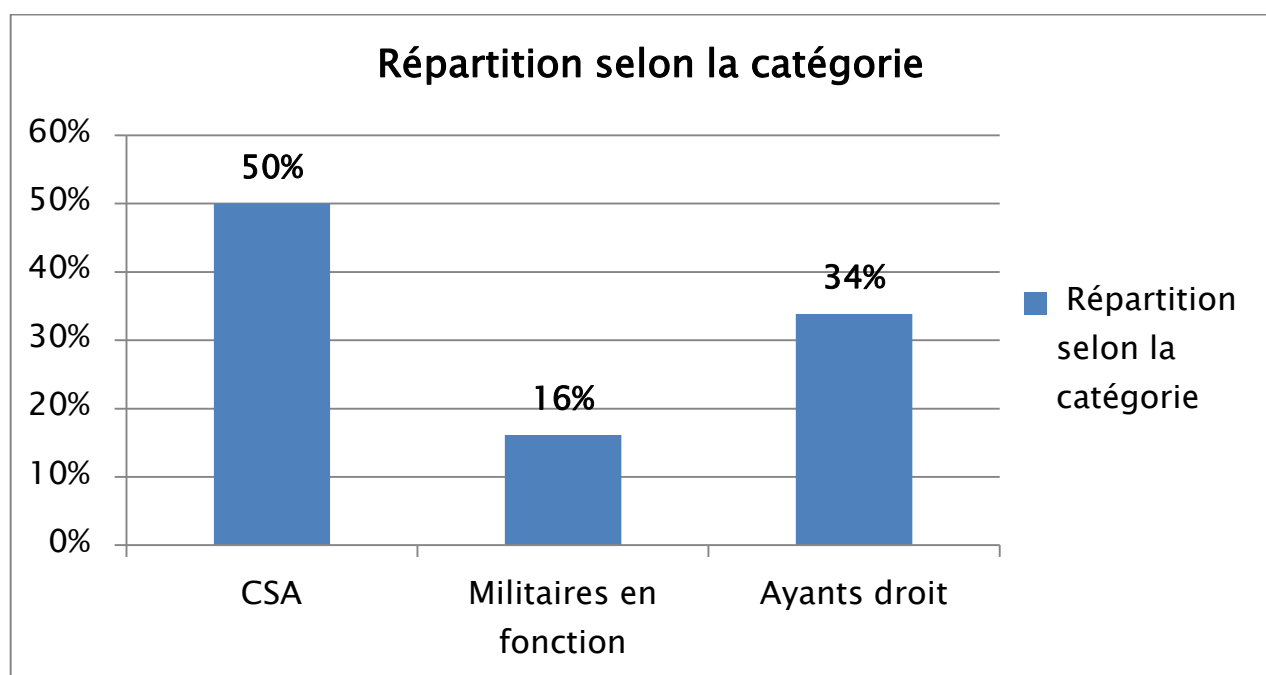
- Dossier clinique incomplet
- SEP probable ou possible ne remplissant pas les conditions des critères Mc Donald révisés (2010).

RESULTATS

I. Epidémiologie

1-Répartition selon la catégorie et la couverture sociale

La moitié de nos patients étaient des civils sous autorisation (31/62) avec un pourcentage de 50%. Les ayants droit (l'épouse du militaire ou ses enfants) constituaient 34% de nos patients (21/62), alors que les militaires en fonction ne représentaient que 16% des patients (10/62).



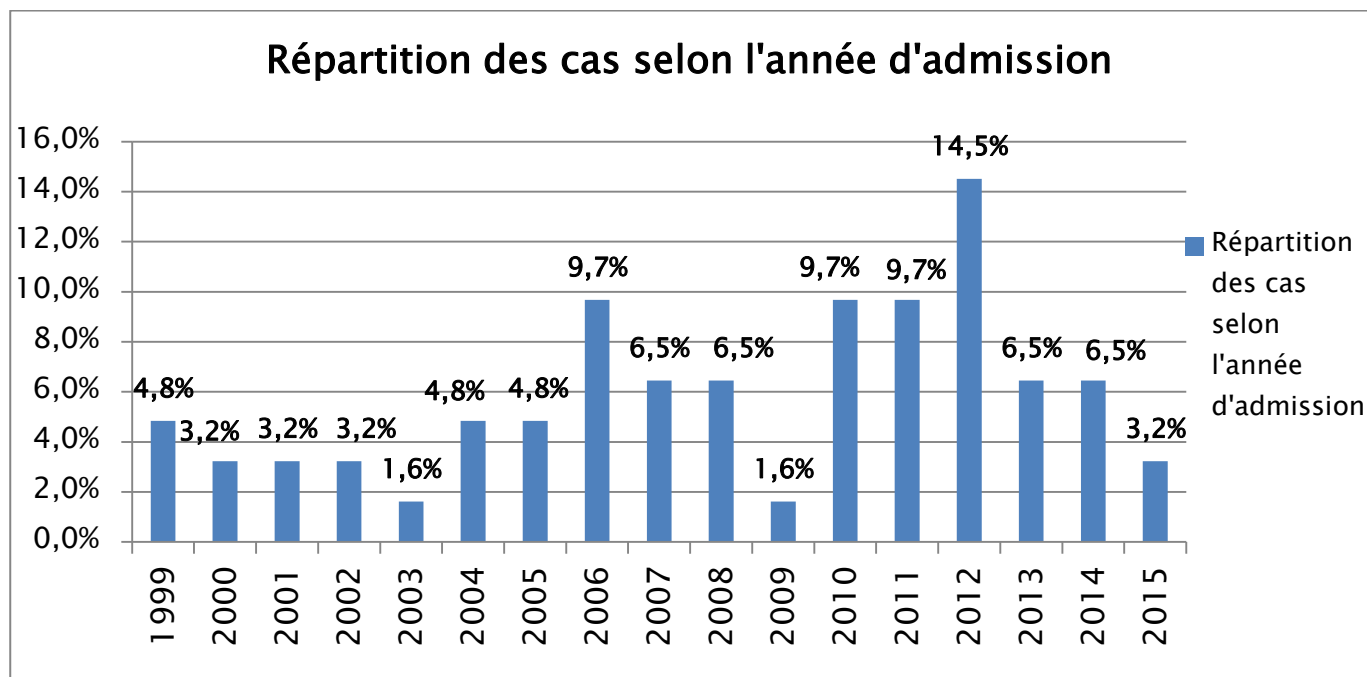
Graphique1 : Répartition de nos patients selon leurs catégories.

Parmi les civils sous autorisation, 23 étaient adhérents à la CNOPS (37%), 4 à la CNSS (6,4%), et le reste (4/62, soit 6,4%) n'avait aucune couverture sociale.

2-Répartition des cas selon l'année d'admission

Le nombre maximal de cas de SEP a été noté en 2012 avec 9 cas, soit 14,5%.

La moyenne annuelle des nouveaux cas de SEP est de 3,9 cas/an.

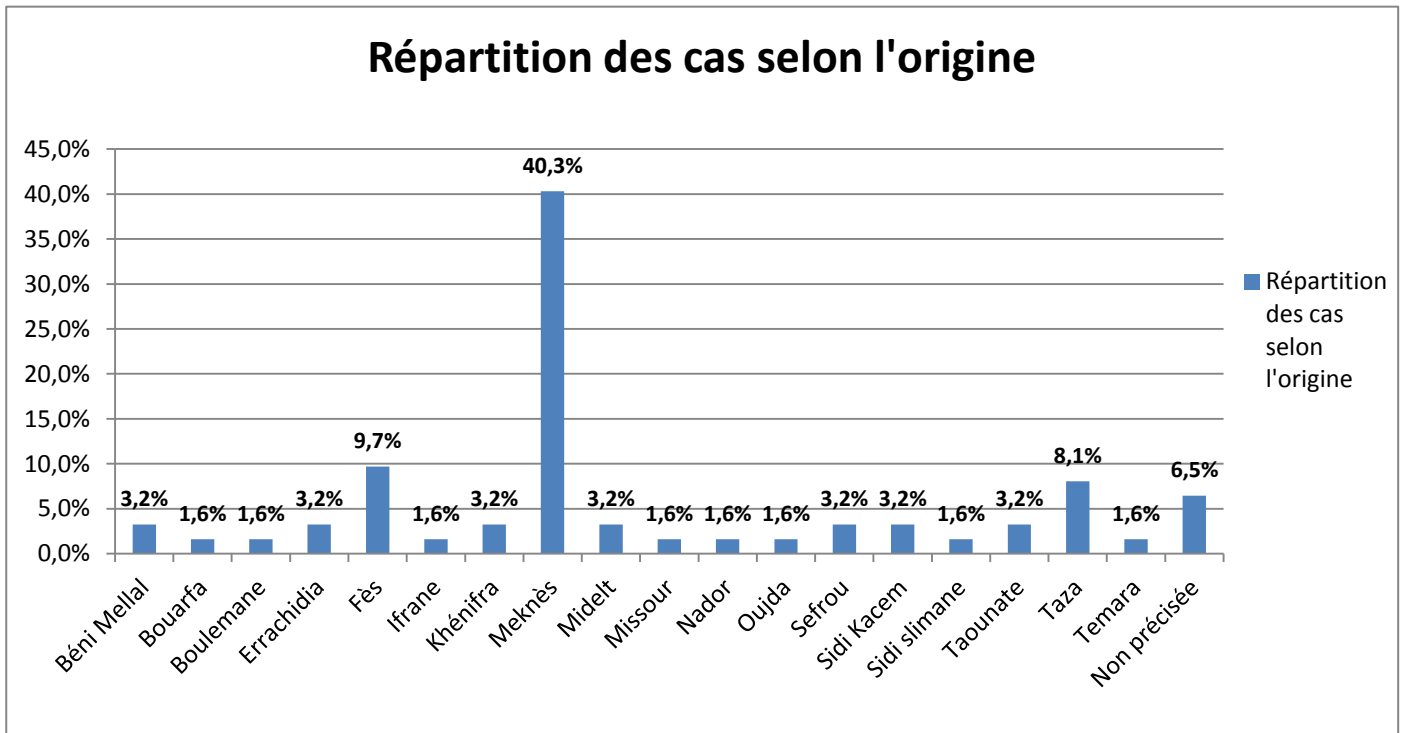


Graphique 2 : Répartition de nos patients selon l'année d'admission.

50,7 % des patients dans notre série ont consulté suite à la survenue d'une poussée entre Mars et Septembre, alors que 22,3% ont consulté en Hiver et 26,9% en Automne.

3-Répartition des cas selon l'origine

Nous avons pu identifier le lieu de résidence chez 59 patients de notre série de 62 patients, 51,5% des cas habitaient l'ancienne région Meknès-Tafilalet, suivie de l'ancienne région Fès-Boulemane avec 16,1% des cas.



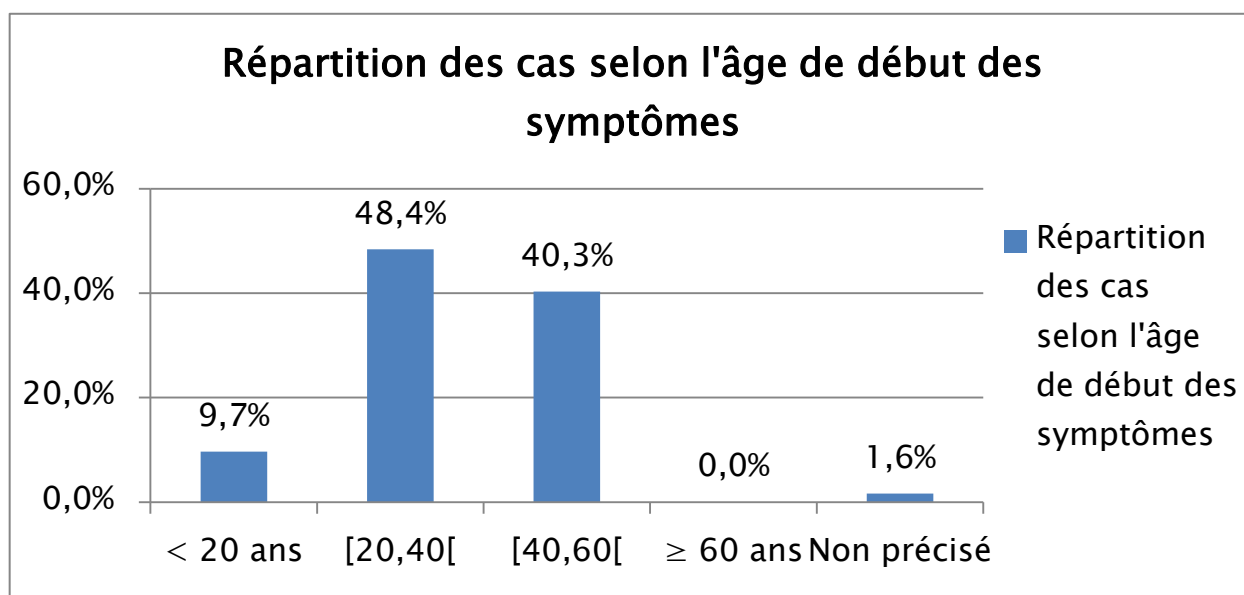
Graphique 3 : Répartition de nos patients selon l'origine.

4- Répartition des cas selon l'âge

4-1 Age de début des symptômes

L'âge moyen à l'apparition du premier signe révélateur était de **34 ans** avec un âge minimal de 9 ans et un âge maximal de 51 ans.

Les patients ayant un âge entre 20 et 40 ans représentaient **48,4%** de l'ensemble des patients, suivis de la tranche d'âge 40-60 ans (40,3% des cas). Le groupe des patients ayant déclaré la SEP avant l'âge de 20 ans ne représentait que 9,7% des cas.

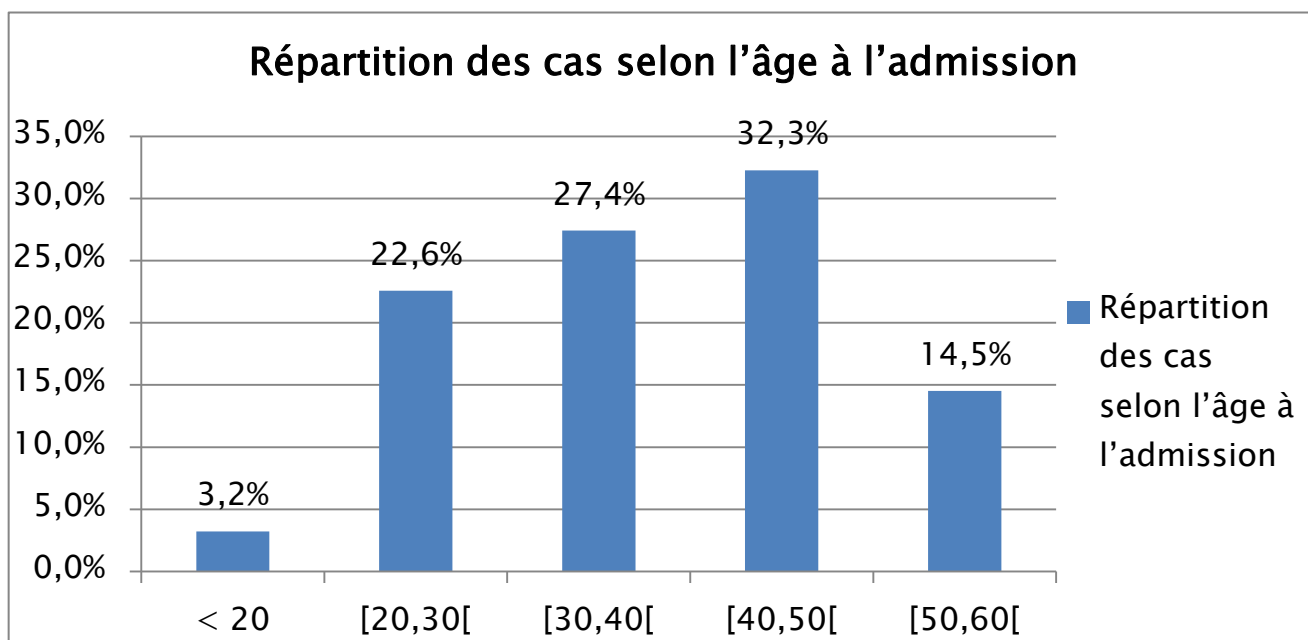


Graphique 4 : Répartition de nos patients selon l'âge de début des symptômes.

4-2 Age à l'admission

L'âge moyen des patients au moment de la réalisation de la présente étude est de **36,3 ans** avec des limites d'âge de 53 ans pour le plus âgé et de 15 ans pour le sujet le plus jeune.

La tranche d'âge la plus représentée au sein de la série est celle des 40 à 50 ans avec 32,3%, suivie de la tranche d'âge de 30 à 40 ans avec 27,4%. Le groupe des patients de moins de 20 ans est présent à hauteur de 3,2% et celui des patients plus de 50 ans à hauteur de 14,5%.

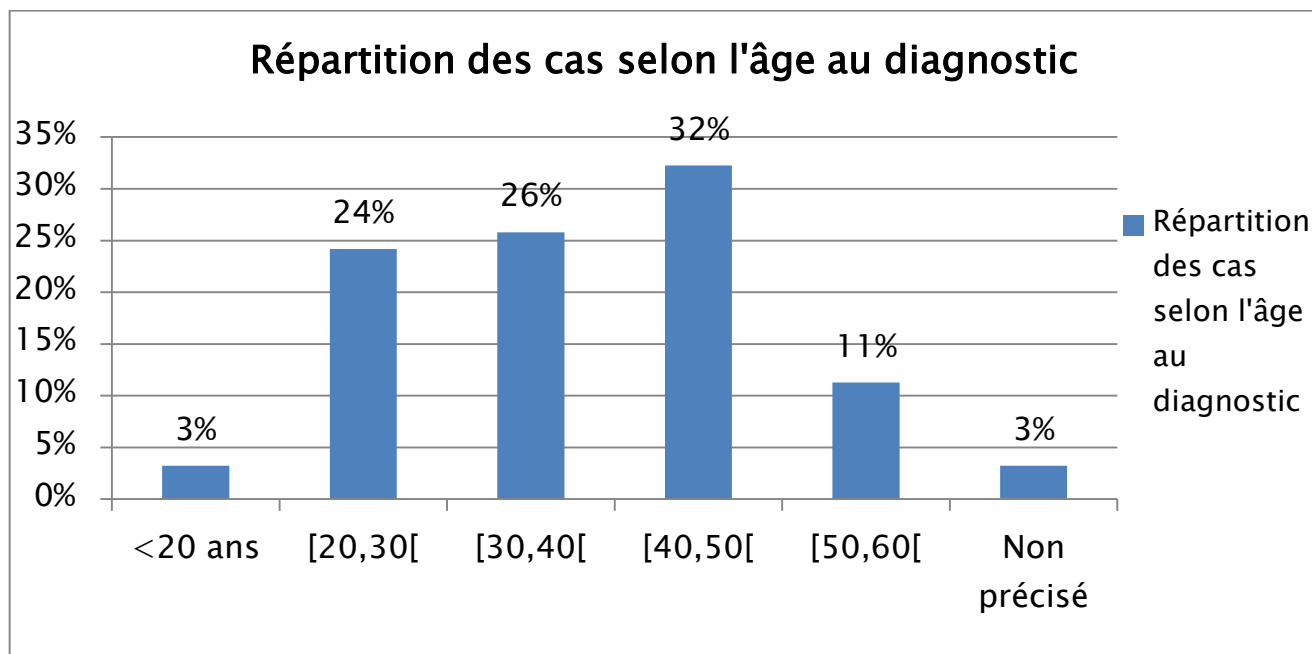


Graphique 5 : Répartition de nos patients selon l'âge à l'admission.

4-3 Age au diagnostic

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de **36,6 ans** avec des limites de 9 ans pour le plus jeune (1 cas) et 55 ans pour le plus âgé (1 cas).

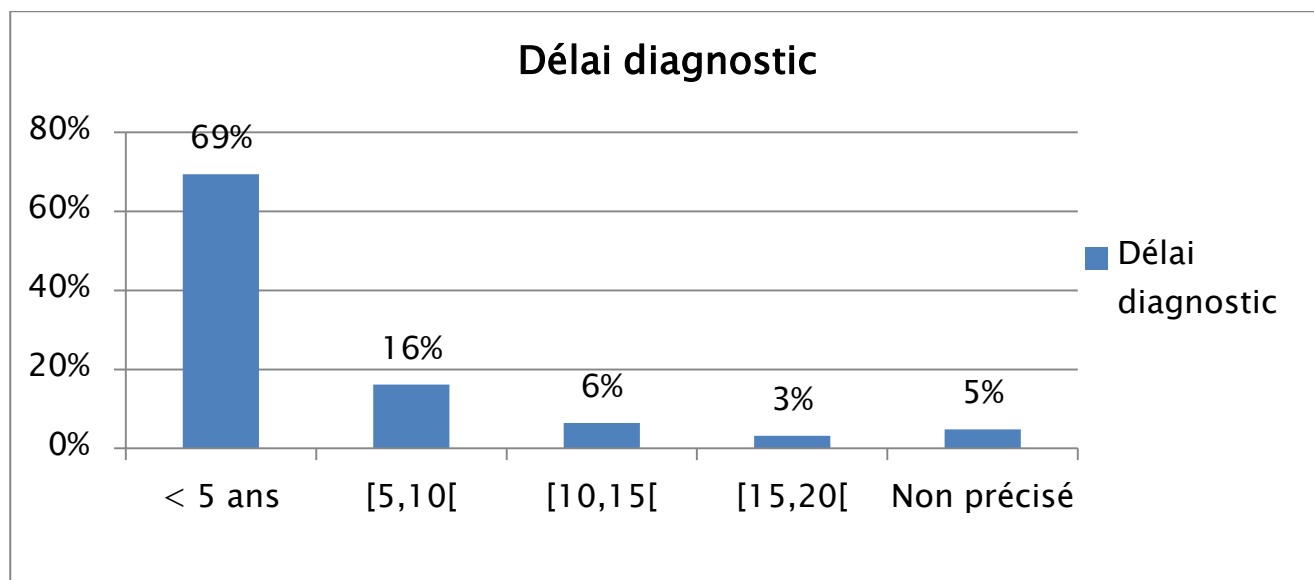
La répartition des patients par tranches d'âge de 10 ans a montré que 82% de l'ensemble des patients ont des âges situés entre 20 ans et 50 ans au moment du diagnostic. 14% des patients sont âgés de moins de 20 ans ou de plus de 50 ans.



Graphique 6 : Répartition de nos patients selon l'âge au diagnostic.

4-4 Délai diagnostic

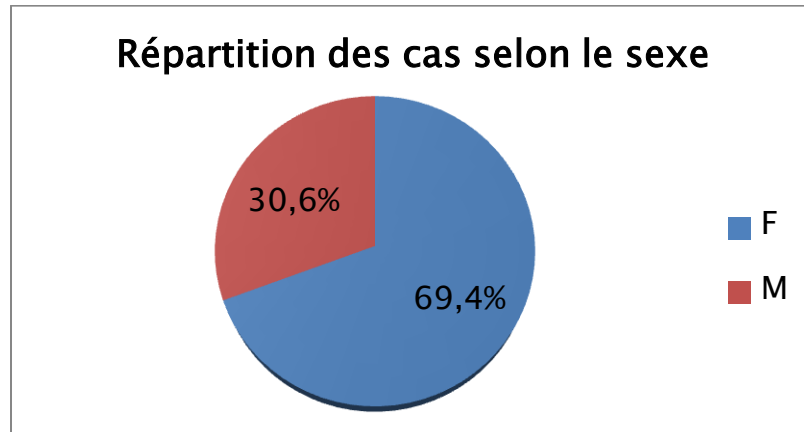
La médiane du délai diagnostic entre le premier signe révélateur et le diagnostic de la maladie (date de la première IRM) est de **2,6 ans** environ.



Graphique 7 : Délai diagnostic.

5- Répartition des cas selon le sexe

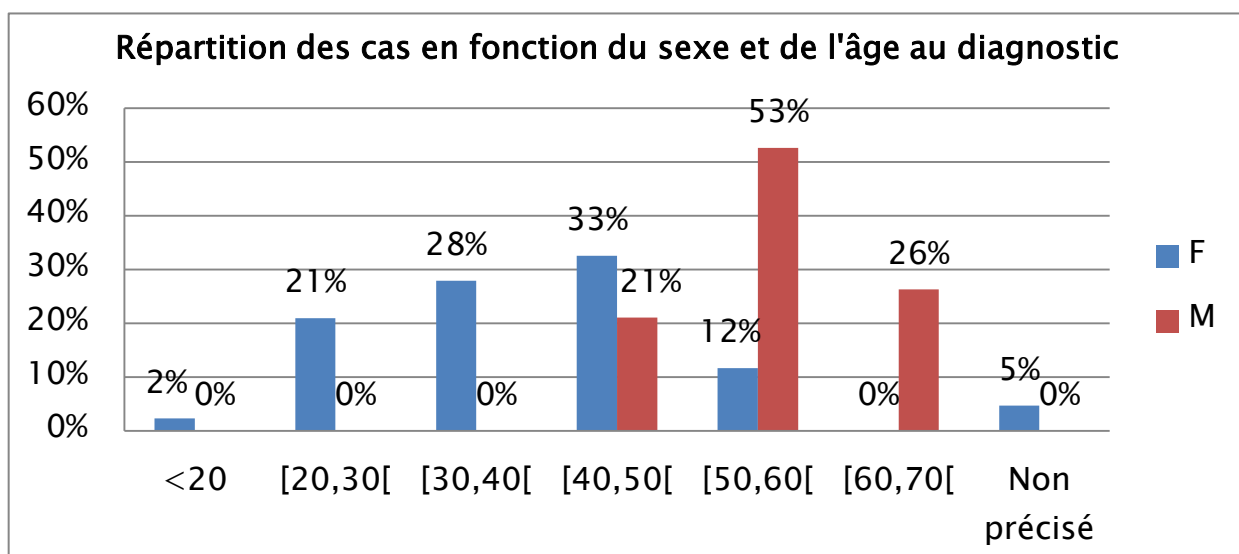
L'analyse des résultats a montré une nette prédominance féminine. 43 femmes soit 69,4%, contre 19 hommes soit 30,6%. Le sex-ratio femme/homme était de 2,3.



Graphique 8 : Répartition des cas en fonction du sexe.

6- Répartition selon l'âge au diagnostic et le sexe

Les patients ont été répartis en groupes selon l'âge au diagnostic et le sexe. Nous retrouvons toujours une prédominance féminine avant l'âge de 50 ans, celle-ci s'inverse pour les tranches d'âges de plus de 50 ans avec nette prédominance masculine.



Graphique 9 : Répartition des cas en fonction de l'âge et du sexe.

II. Les antécédents

Des antécédents pathologiques ont pu être précisés chez 28 patients. Il s'agit de :

- Deux cas de diabète de type 2 équilibrés sous antidiabétiques oraux.
- Antécédents cardiovasculaires (3 cas d'HTA, 1 cas de valvulopathie).
- Affections neurologiques (2 cas de lombosciatique, 1 cas d'AVC hémorragique, 1 cas de traumatisme crânien, 1 cas de migraine).
- Affections neuropsychiatriques (1 cas de névrose obsessionnelle et 1 cas de dépression).
- Antécédents infectieux (1 cas de tuberculose pulmonaire, 1 cas de staphylococcie de la face, 1 cas de zona et 1 cas d'infections urinaires récidivantes).
- Notion d'aphtose (génitale chez une patiente, et buccale chez 2 patients)
- Autres antécédents (1 patient était suivi pour SPA et maladie de Crohn, 1 cas d'intoxication au monoxyde de carbone, 1 cas d'hypoacousie depuis l'enfance, 1 cas d'hypercholestérolémie, et 1 cas de varices des membres inférieurs).

La notion de tabagisme chronique a été retrouvée chez 3 patients (soit 4,8%), et la consommation occasionnelle d'alcool chez 1 patient (1,6%).

5 patients, soit 8%, avaient des antécédents chirurgicaux divers (2 thyroïdectomies, 1 cholécystectomie, 1 hystérectomie et 1 ostéosynthèse pour fracture du fémur).

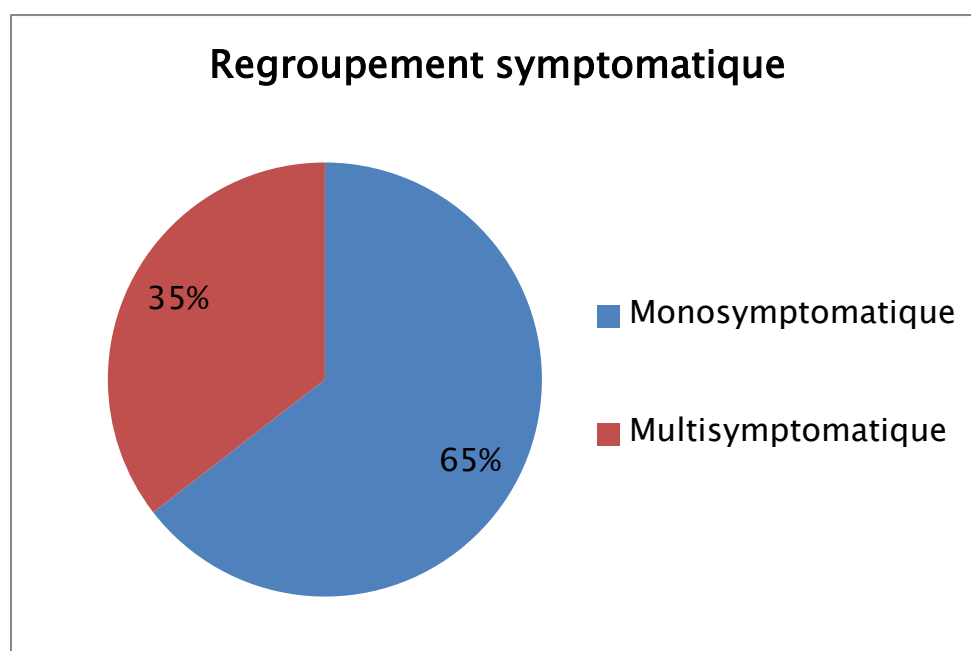
Par ailleurs, dans notre série, 2 patients comptaient des cas familiaux de SEP, chez des apparentés de 1^{er} degré, soit 3,2% de l'ensemble des patients.

III. Symptomatologie clinique

1- Signes révélateurs

Dans notre série, le mode d'installation de la maladie était aigu dans 71 % des cas (quelques jours), subaigu dans 6 % des cas (quelques semaines), et progressif dans 23% des cas (quelques mois).

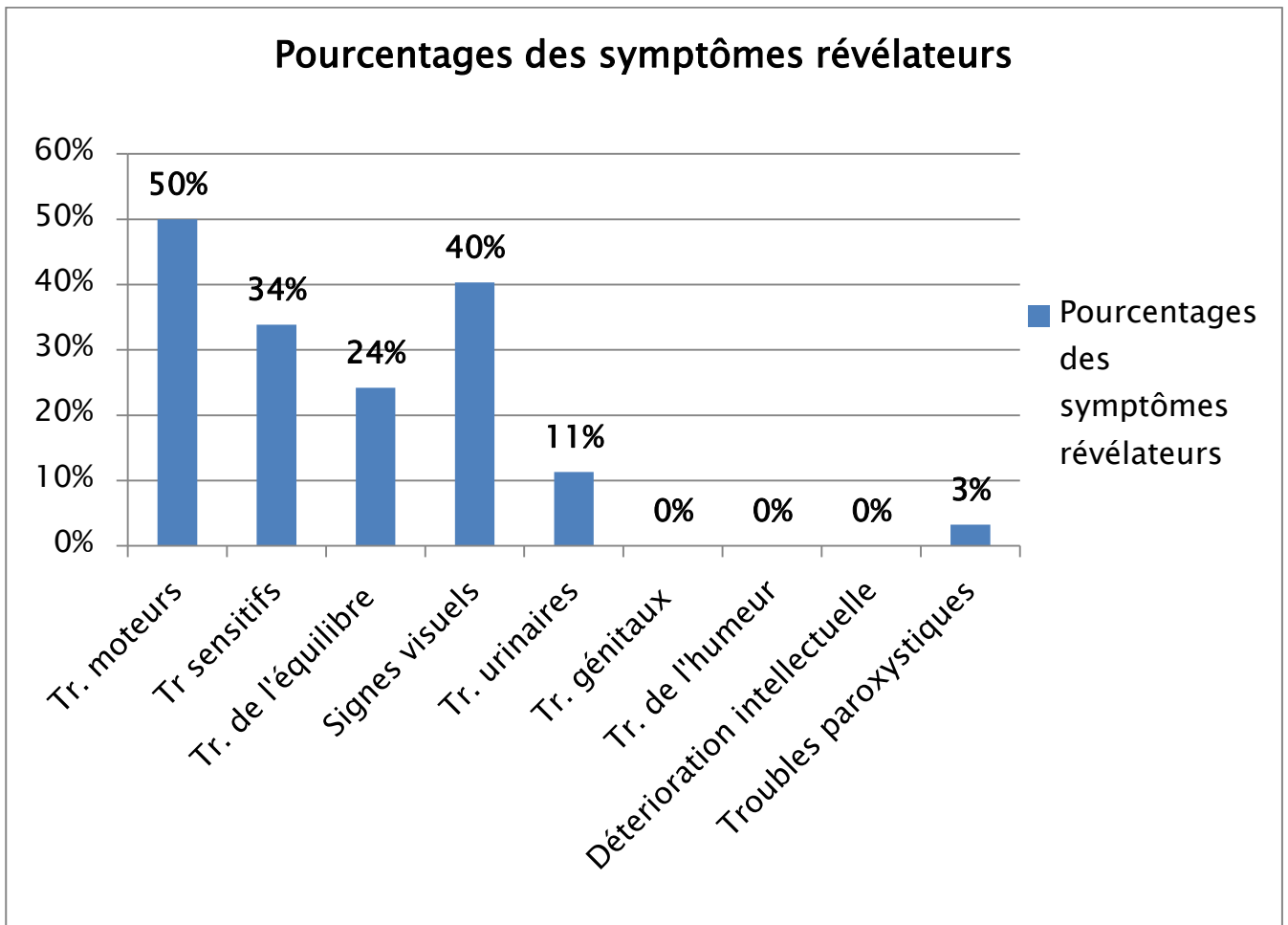
La présentation clinique était mono-symptomatique chez la majorité de nos patients avec un pourcentage de 65%, contre 35% de présentation multi-symptomatique.



Graphique 10 : Répartition des cas selon la première présentation clinique.

Les signes fonctionnels révélateurs sont polymorphes, principalement dominés dans notre série par les troubles moteurs avec un pourcentage de 50%, suivis des signes visuels à hauteur de 40% (BAV 22%, flou 8%, diplopie 10%), des troubles sensitifs 34%, des troubles de l'équilibre 24% (vertige 5%, instabilité à la marche 19%), des troubles sphinctériens 11% (impériosité 5%, incontinence 6%, rétention 0%), et enfin des troubles paroxystiques 3% (céphalées, névralgie faciale, spasme facial, signe de Lhermitte, crises épileptiques).

Une de nos patientes a déclaré la maladie par des troubles sphinctériens isolés à type d'incontinence uro-anale, une autre par des crises épileptiques généralisées.



Graphique 11 : Pourcentages des symptômes révélateurs.

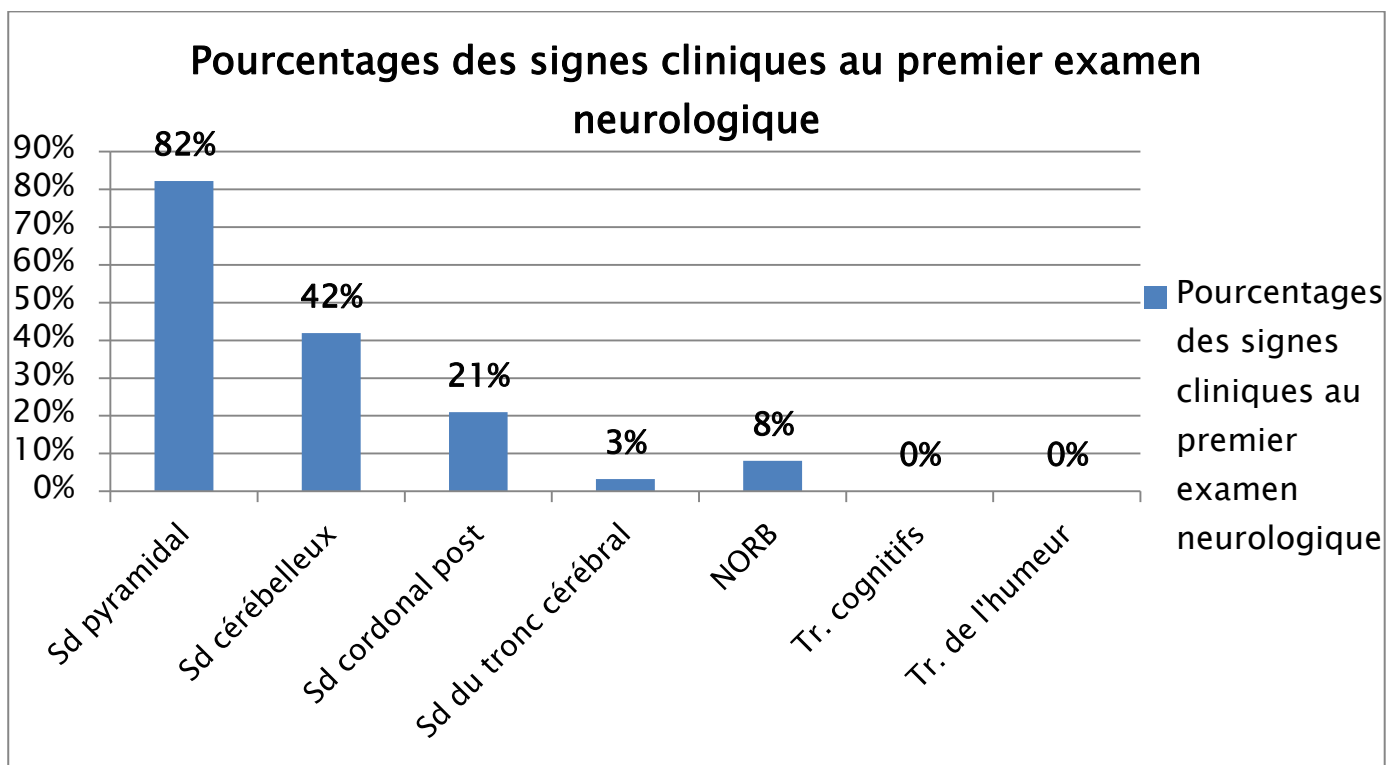
2- Examen clinique à la première hospitalisation

Le délai moyen entre le début de la maladie et le premier examen neurologique à l'hôpital est de 2,3 ans.

Lors du premier examen clinique en milieu hospitalier, 82% des patients avaient des signes moteurs à type de syndrome tétrapyrimal dans 29% des cas, de paraplégie dans 22,6% des cas, d'hémiplégie dans 19,4% des cas, de monoplégie dans 19,4% des cas.

Lors de cette hospitalisation, 42% des patients présentaient un syndrome cérébelleux et 21% un syndrome cordonal postérieur. Une NORB a été objectivée chez 8% des patients et une ophtalmoplégie internucléaire chez 3,2% de nos malades. Une atteinte des autres paires crâniennes a été notée dans 3,2% des cas.

Aucun trouble cognitif ou de l'humeur n'a été objectivé chez nos patients à l'examen initial.

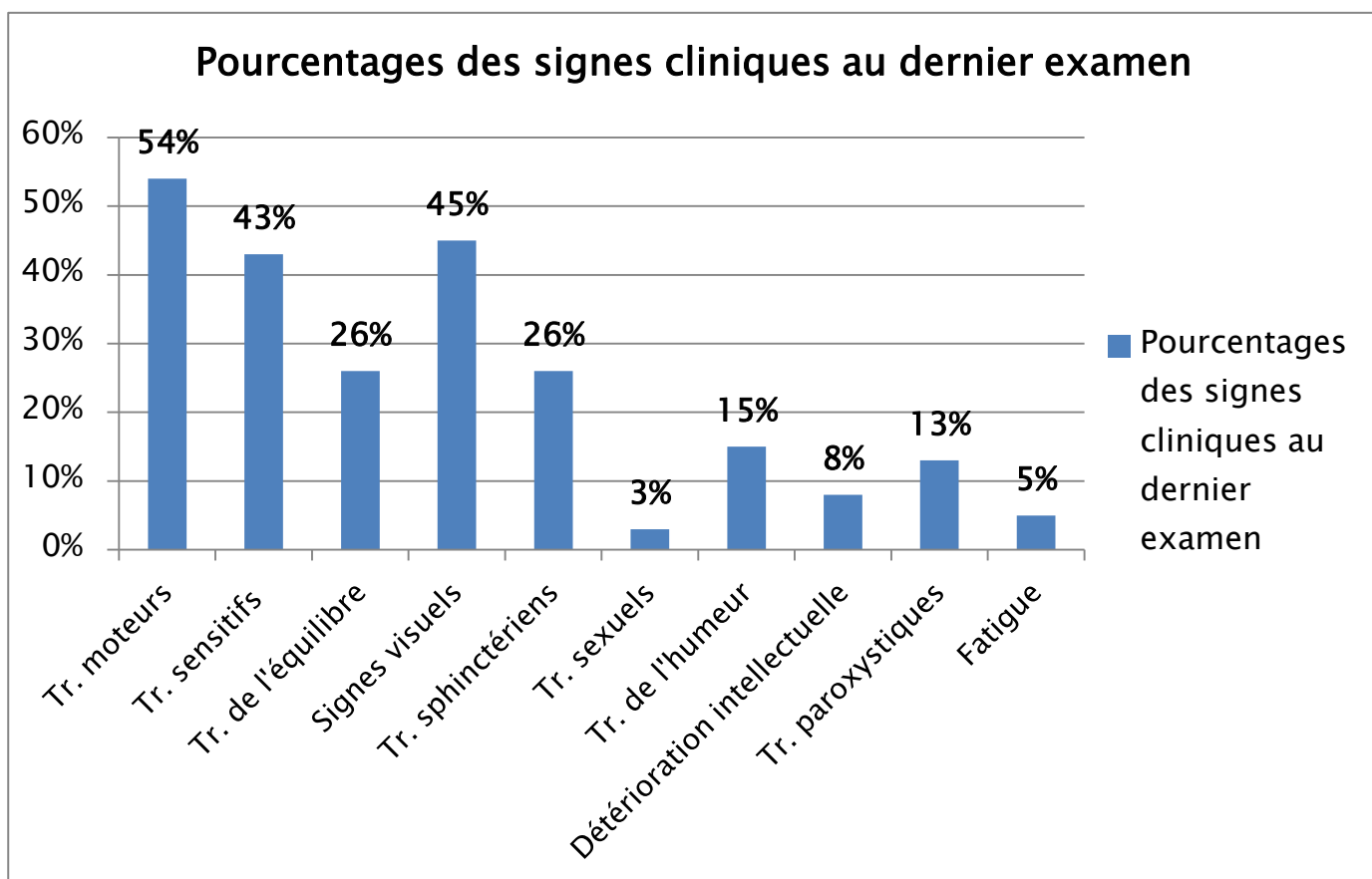


Graphique 12 : Pourcentages des signes cliniques au premier examen neurologique.

Lorsque l'évolution se faisait par poussées rémission, l'intervalle moyen entre la première et la deuxième poussée (P1-P2) était de **26 mois**, celui entre la deuxième et la troisième poussée (P2-P3) était de **17 mois** et celui entre la troisième et la quatrième poussée (P3-P4) était de **15 mois**.

3- Au dernier examen clinique

Après une durée moyenne de suivi de 5 ans, les tableaux cliniques de nos patients au dernier examen clinique se présentent ainsi : les troubles moteurs toujours au premier plan **54%**, les signes visuels à hauteur de **45%**, les troubles sensitifs **43%**, les troubles de l'équilibre **26%**, les troubles sphinctériens **26%**, les troubles paroxystiques **13%**, les troubles l'humeur **15%**, la détérioration intellectuelle **8%**, la fatigue **5%** et enfin les troubles sexuels **3%**.



Graphique 13 : Pourcentages des signes cliniques au dernier examen neurologique.

IV. Les explorations para-cliniques

1- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Tous nos patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale au moment du diagnostic et 10 d'entre eux pendant leur suivi.

Les IRM initiales se sont toutes révélées anormales, remplissant les critères de McDonald 2010 chez 58 patients, soit 93,5%. L'injection du produit de contraste a été réalisée chez 28 patients, montrant des lésions actives dans 15 cas.

Une IRM médullaire a été demandée chez 44 patients: cervicale chez 38 patients (61,3%) et totale chez 6 patients (9,7%), elle s'est révélée anormale dans 22 cas, et a contribué au diagnostic chez 4 patients chez qui l'IRM cérébrale ne remplissait pas initialement les critères IRM de dissémination spatiale de McDonald 2010.

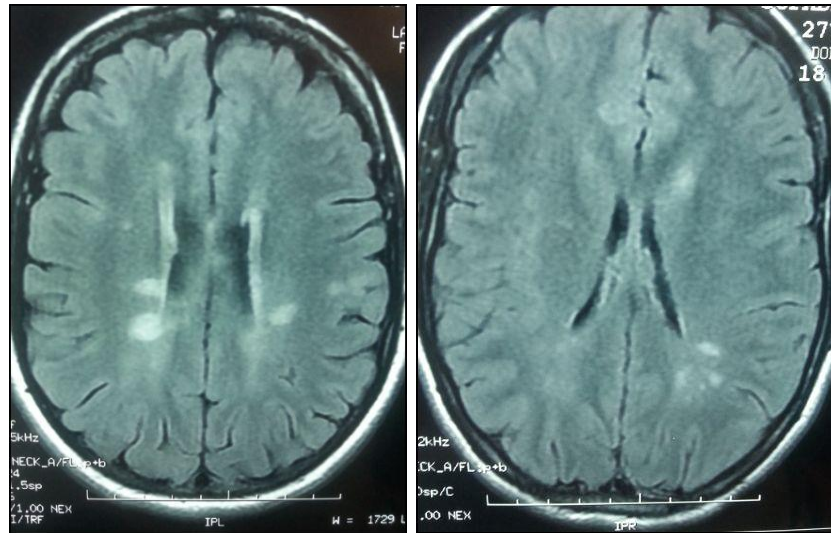
Tableau 1: Données IRM de nos patients.

Données IRM	IRM cérébrale	IRM cervicale	IRM totale
Demandée	62 (100%)	38 (61,3%)	6 (9,7%)
Anormale	62 (100%)	22 (35,5%)	2 (3,2%)
Critères McDonald 2010	58 (93,5%)	-	-

Quelques images IRM de nos patients sont présentées ci-dessous :

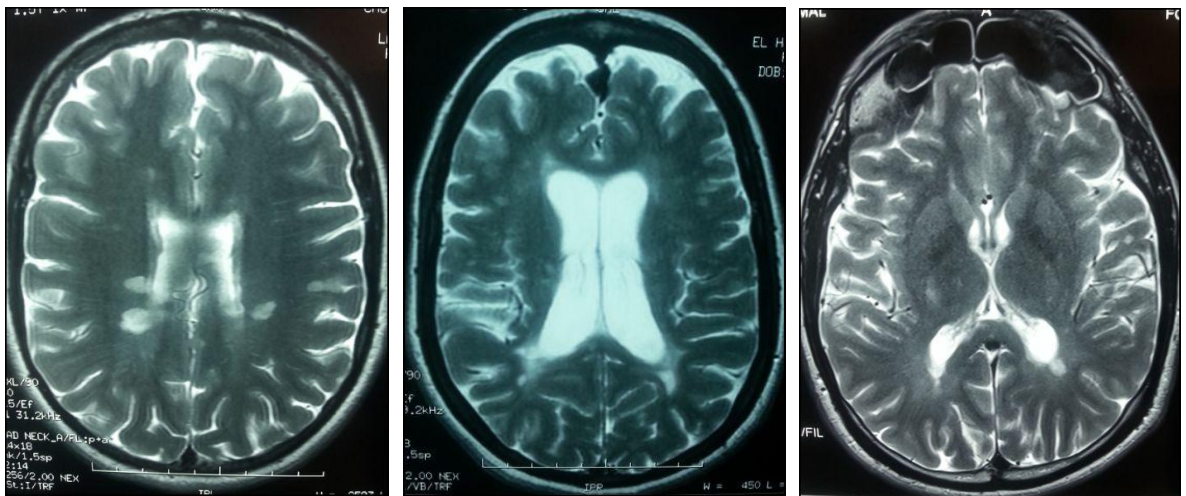
ICONOGRAPHIE

Figure 1 : Coupes axiales en séquences FLAIR (1A, 1B) et T2 (1C, 1D, 1E) montrant des lésions en hypersignal périventriculaires bilatérales, asymétriques, ovalaires, dont le grand axe est perpendiculaire aux ventricules latéraux.



1A

1B



1C

1D

1E

Figure 2 : Coupe axiale en séquence FLAIR montrant des lésions en hypersignal au niveau du centre semi ovale.

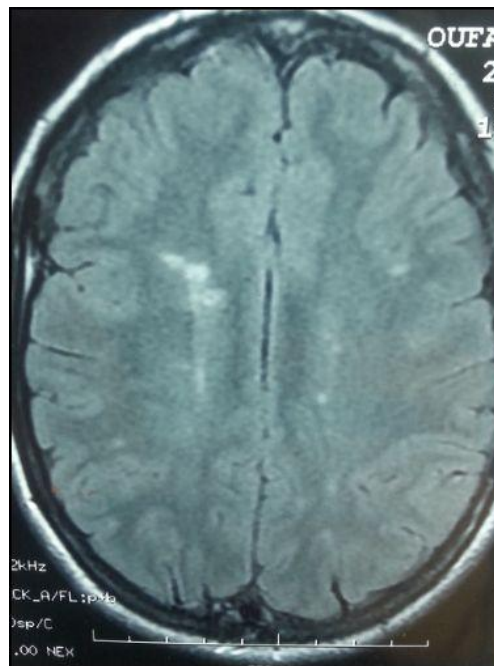
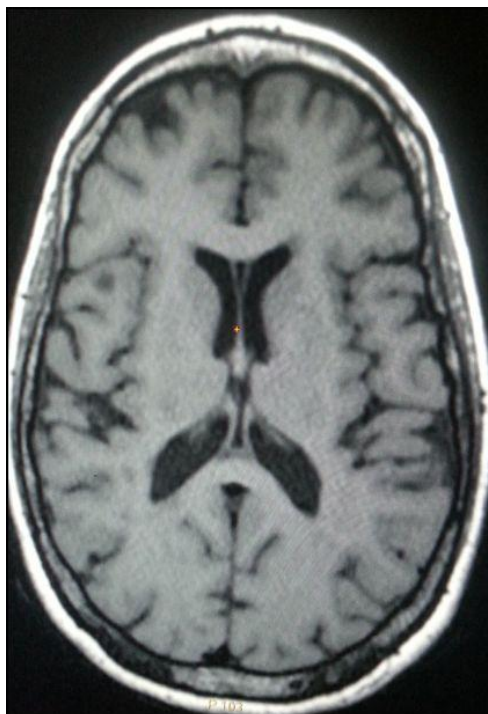


Figure 3 : Coupes axiales en séquence T1 montrant une lésion en hyposignal avant l'injection du gadolinium (3A, 3C, 3E), prenant le contraste de façon annulaire après injection du produit de contraste (3B, 3D, 3F).



3A



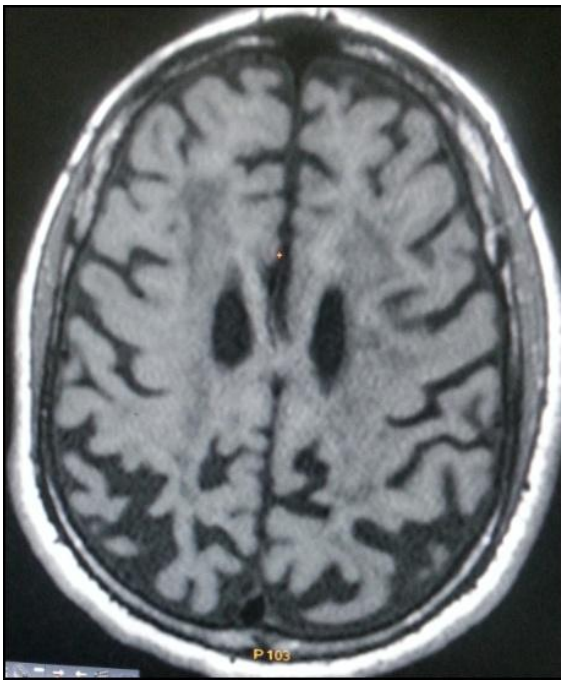
3B



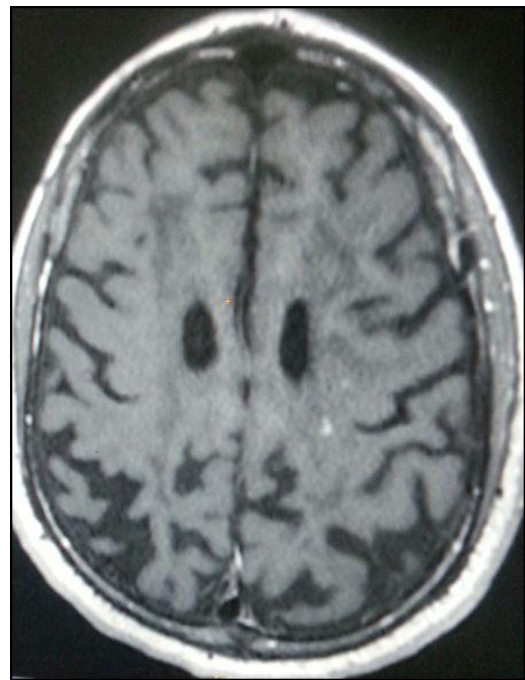
3C



3D

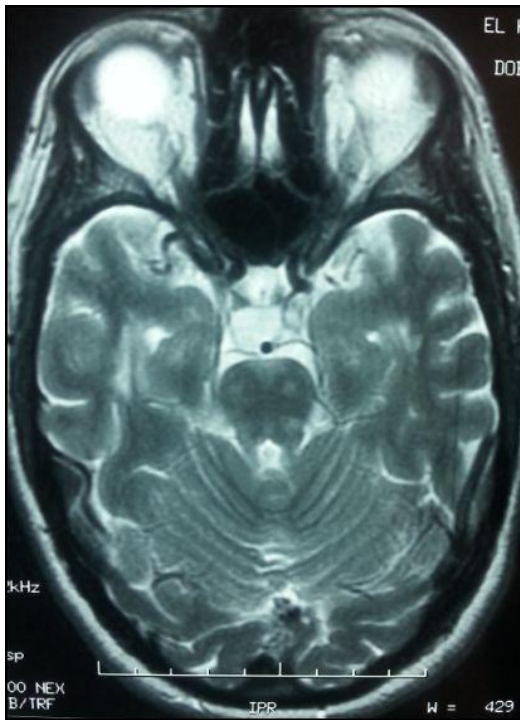


3E



3F

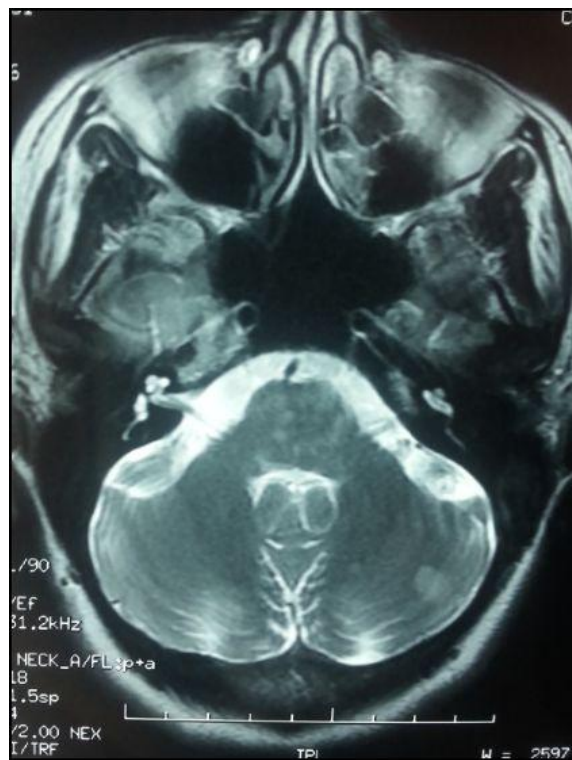
Figure 4 : Coupes axiales en séquences T2 montrant des lésions en hypersignal pédonculaire (4A), pontique (4B) et cérébelleuse (4C).



4A



4B



4C

Figure 5 : Coupe sagittale médiane médullaire cervicale en séquence T2 montrant une lésion en hypersignal en regard de C2.



2– Ponction lombaire (PL)

57 patients (92%) ont bénéficié d'une ponction lombaire (PL) avec une étude cyto-chimique du LCR, dont 45 avec électrophorèse des protéines et 7 avec isoélectro-focalisation.

La PL s'est révélée anormale chez 43 patients (69,3%), avec une protéinorachie élevée (>0,4 g/l) dans 19,3% des cas, et une hypercellularité (>5 éléments/mm³) dans 25,8% des cas; Seul un patient avait plus de 50 éléments/mm³.

Une synthèse intrathécale d'IgG a été observée chez 38 patients (61,3%).

Tableau 2: Résultats des Ponctions Lombaires.

Résultats PL	Fréquence
PL faite	92% (57)
Normale	22,6% (14)
Anormale	69,3% (43)
Hyperprotéinorrhachie	19,3% (12)
Hypercellularité	25,8% (16)
Synthèse intrathécale d'IgG	61,3% (38)

3– Potentiel évoqués visuels (PEV)

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez 54 patients (87%), ils étaient altérés chez 50 d'entre eux soit 80,6% des cas, avec une augmentation de latence de la P100 chez 45 cas soit 72,6% des patients et une diminution de l'amplitude de la P100 chez 5 patients soit 8,1% des cas.

Sur l'ensemble des patients ayant des PEV altérés, 22 uniquement avaient des signes visuels soit 35,5%.

4- Bilan immunologique et /ou infectieux

La majorité de nos patients (soit 68,3%) ont bénéficié d'un bilan infectieux (Sérologie VIH, TPHA, VDRL, sérologie VHB & VHC). Seuls deux patients avaient des sérologies syphilitiques positives dans le sang uniquement. Certains patients ont bénéficié selon le contexte clinique d'autres examens para-cliniques pour écarter d'autres diagnostics différentiels.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

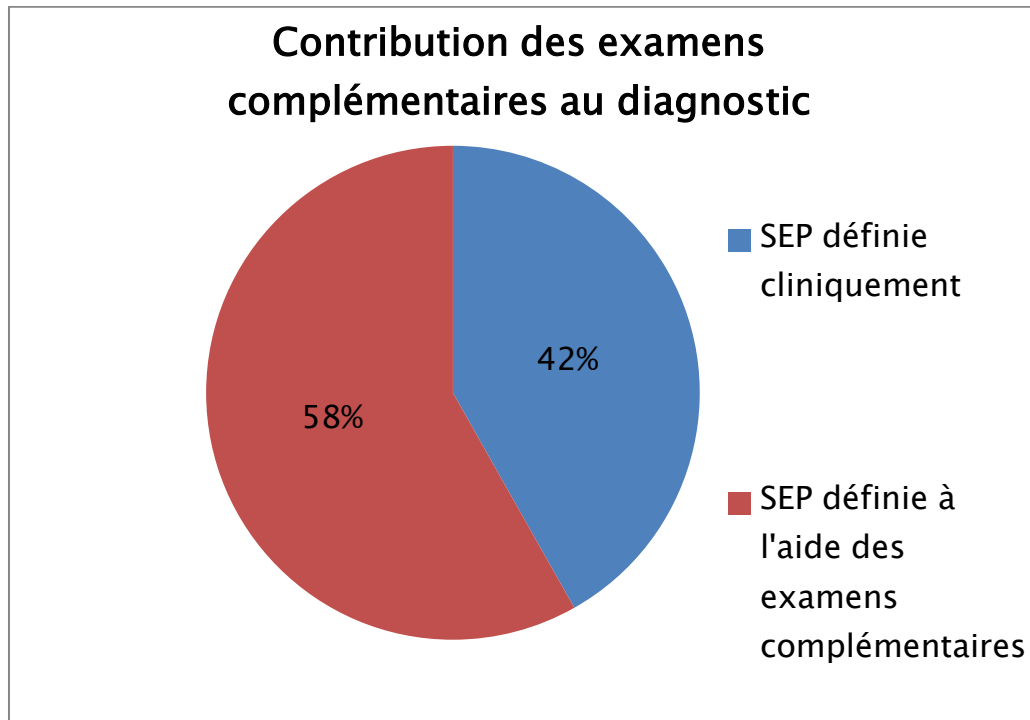
Tableau 3 : Résultats des examens paracliniques réalisés chez nos patients.

Examen réalisé	Nombre de patients	Résultats positifs
TPHA/VDRL	43	2
VIH	43	0
VHB/VHC	43	0
Biopsie des glandes salivaires	4	1 (Sialadénite grade I)
Bilan immunologique	19	0
Marqueurs tumoraux	7	0
Enzyme de conversion	9	0

V. Le diagnostic

1 – Certitude diagnostique

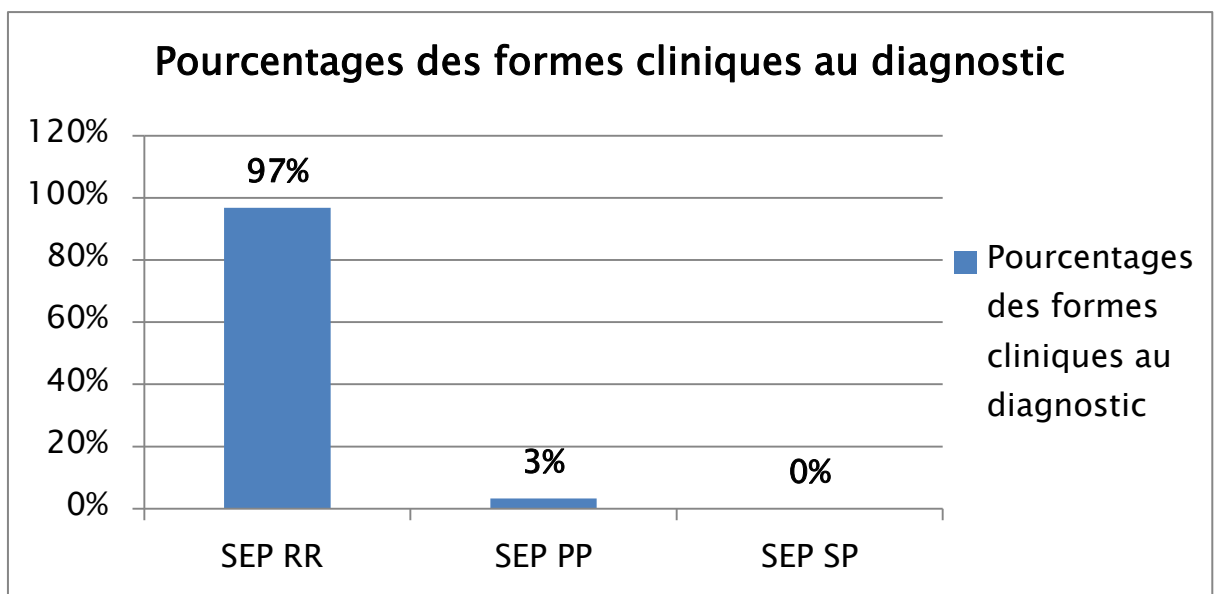
Le diagnostic de SEP définie a été retenu chez tous nos patients. Les examens complémentaires y ont contribué chez 58% d'entre eux.



Graphique 14 : Contribution des examens complémentaires au diagnostic.

2- Formes cliniques au diagnostic

Dans notre série et au moment du diagnostic, la forme clinique la plus fréquente était la forme rémittente-récurrente (RR), elle représentait 97% des cas (60/62), suivie de la forme progressive primaire (PP) qui représentait 3% des cas (2/62). Aucune forme secondairement progressive (SP) n'a été enregistrée à l'admission.



Graphique 15 : Pourcentages des formes cliniques au diagnostic.

Les 2 cas de SEP progressive primaire de notre série sont de sexe masculin; La maladie s'est déclarée chez ces patients à un âge supérieur à 40 ans (46 et 49 ans).

3– L'EDSS (Annexe 3)

Au moment du diagnostic, le score moyen de l'EDSS de tous les patients était de 3. Le score minimal était de 0 et le maximal était de 6.

Le score moyen de l'EDSS chez les femmes était de 2,7 contre 2,8 chez les hommes.

Le score moyen de l'EDSS était de 2,6 chez les patients ayant déclaré leur maladie avant l'âge de 40 ans, en comparaison à une moyenne de 2,9 après l'âge de 40 ans.

Le score moyen de l'EDSS chez les patients atteints de la forme RR de la maladie est de 2,7 versus 3 chez les patients atteints de la forme PP.

Tableau 4 : EDSS moyen en fonction du sexe, de l'âge de début et de la forme évolutive.

	Sexe		Age de début		Forme clinique	
	Femmes	Hommes	<40ans	>40ans	SEP RR	SEP PP
EDSS moyen	2,7	2,8	2,6	2,9	2,7	3

VI. Le traitement

1 – Le traitement des poussées

98,4% de nos patients (61 / 62) ont reçu des perfusions de fortes doses de méthylprednisolone lors des poussées, à raison de 500 mg à 1 g par jour pendant 3 à 5 jours, en fonction de la sévérité de la poussée. Une patiente admise fin 2014 en cours de grossesse n'a pas pu bénéficier de bolus de Solumédrol®. Une deuxième patiente a présenté une réaction allergique aux fortes doses de corticoïdes, ce qui a justifié la réduction des doses à 240mg/j pendant 8 jours.

Tous nos patients ont également reçu un traitement adjuvant comprenant un gastro-protecteur et une supplémentation potassique associé à un régime hyposodé.

2– Le traitement de fond

L'âge moyen au début du traitement était de **37,2 ans**, avec des extrêmes allant de 15 à 58 ans.

La durée moyenne d'évolution de la maladie avant la mise en route d'un traitement de fond est de **3 ans**. Pour les 2 cas de SEP juvéniles (déclarées à 9 ans et 13 ans), le traitement de fond a été débuté à des âges respectifs de 15 ans et 16 ans, soient 6 ans et 3 ans respectivement après le diagnostic de la maladie.

54 patients (**87%**) inclus dans notre série ont bénéficié d'un traitement de fond : 43 (**69,3%**) ont reçu au début un traitement à base d'interféron bêta et 11 patients (**17,7%**) ont reçu un traitement à base d'immunosuppresseurs. 8 patients (**13%**) n'ont reçu aucun traitement de fond.

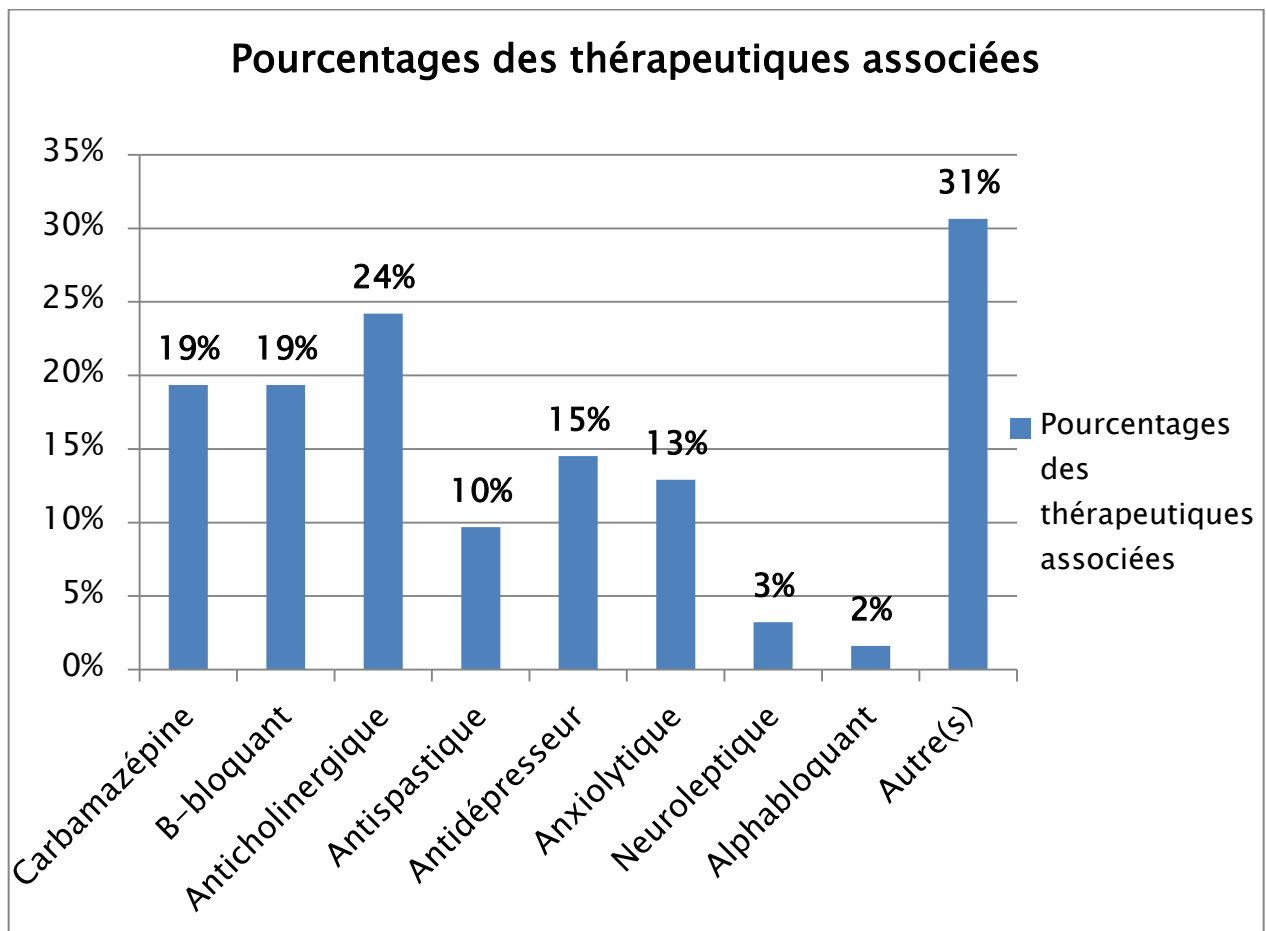
Tableau 5: Répartition du traitement de fond en fonction des formes cliniques.

Traitement	Nombre de patients	Forme clinique		
		RR	PP	SP
Interféron bêta	43	43		
Cyclophosphamide + MP/2 mois	6	5	1	
Cyclophosphamide seul	4	3	1	
Azathioprine	1	1		
Methotrexate	0			
Aucun	8	8		

3- Les thérapeutiques associées

La névralgie faciale a été bien améliorée par Carbamazépine chez 12 patients et par Prégabaline chez un patient. Les crises épileptiques ont été bien équilibrées sous Valproate de sodium chez le seul patient qui a déclaré sa maladie par des crises généralisées. La spasticité a été réduite chez 6 patients par un antispastique (Baclofène et/ou Diazepam). Le tremblement a été légèrement amélioré par Propranolol chez 12 patients. Les troubles sphinctériens ont nécessité le recours aux anticholinergiques (Oxybutynine ou Hydroxyzine) chez 15 patients et à un alphabloquant chez un patient. Enfin un traitement psychotrope a été nécessaire chez 19 patients (anxiolytiques, antidépresseurs et neuroleptiques).

31% des patients ont bénéficié de thérapeutiques variées en fonction des signes d'appel (antalgique, laxatif, rééducation ...).

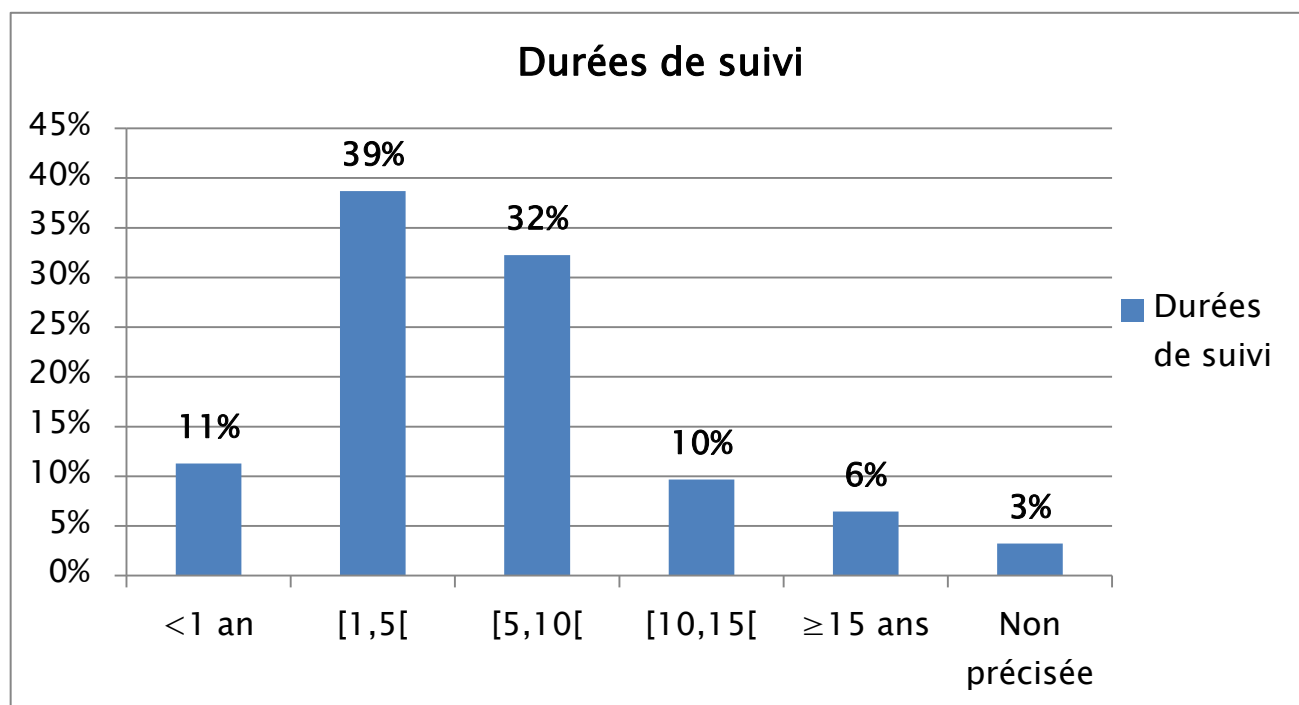
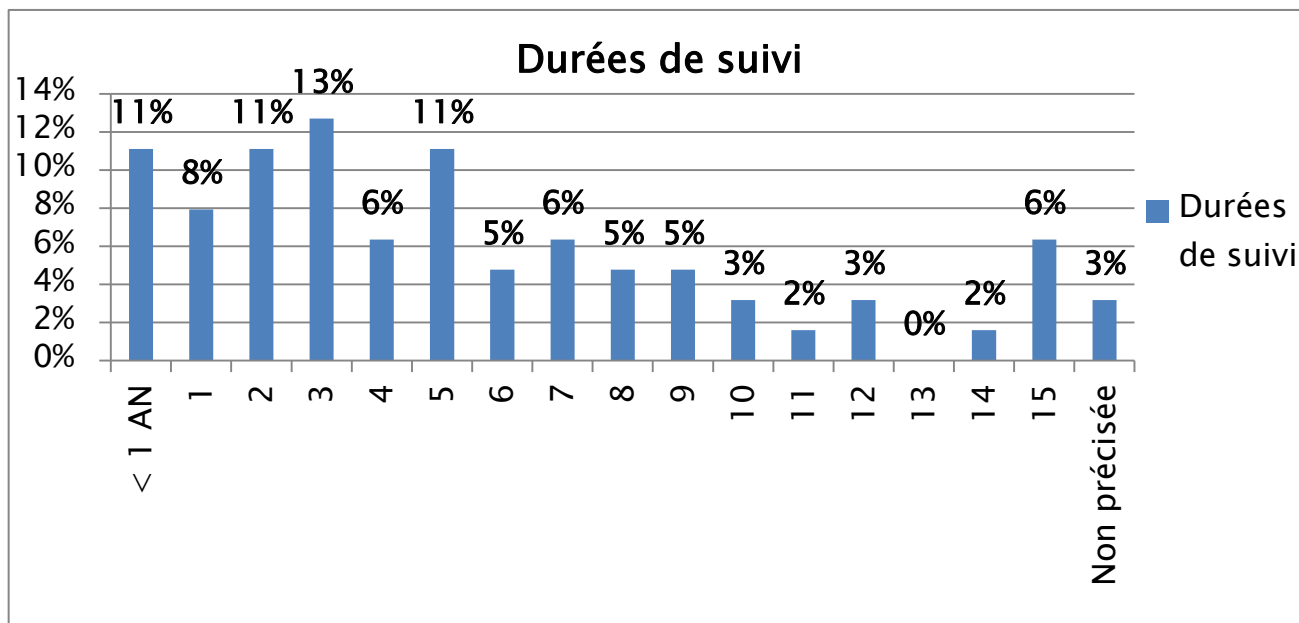


Graphique 16 : Pourcentages des thérapeutiques associées.

VII. Le suivi

33 patients sont toujours suivis dans notre formation.

La durée moyenne du suivi de nos patients est de 5 ans avec des extrêmes allant de quelques jours à 15 ans.



Graphique 17 : Durées de suivi de nos patients.

1 – L'EDSS

Le score moyen de L'EDSS au début du traitement était de 3, toutes formes évolutives confondues, versus 3,3 à 2 ans, 4,1 à 4 ans et 4,8 à 6 ans de suivi. L'indice de progression EDSS (Nombre de point EDSS par année d'évolution) était en moyenne de 0.3 point par an toute forme clinique confondue.

Trois patients ont gardé un EDSS inférieur à 3 après une évolution de 15 ans (Forme bénigne de SEP). Trois patients avaient un score EDSS >7 à 6 ans de suivi.

Tableau 6 : Evolution de l'EDSS.

EDSS	A l'admission	A 2 ans de suivi	A 4 ans de suivi	A 6 ans de suivi
Score EDSS moyen	3	3,3	4,1	4,8
Valeurs extrêmes	[0,6]	[1.5 ; 8]	[2 ; >7]	[2 ; >7]

2 – L'IRM de contrôle

Une IRM de contrôle a été réalisée chez 10 patients, dont 6 après plus de 2 ans d'évolution de la maladie. Le tableau suivant résume les résultats de ces IRM de contrôle :

Tableau 7 : Données à l'IRM de suivi de nos patients.

Type de la lésion	Nombre de cas
Augmentation du nombre des hyper-signaux	6
Trous noirs	5
Signes d'atrophie cérébrale	4

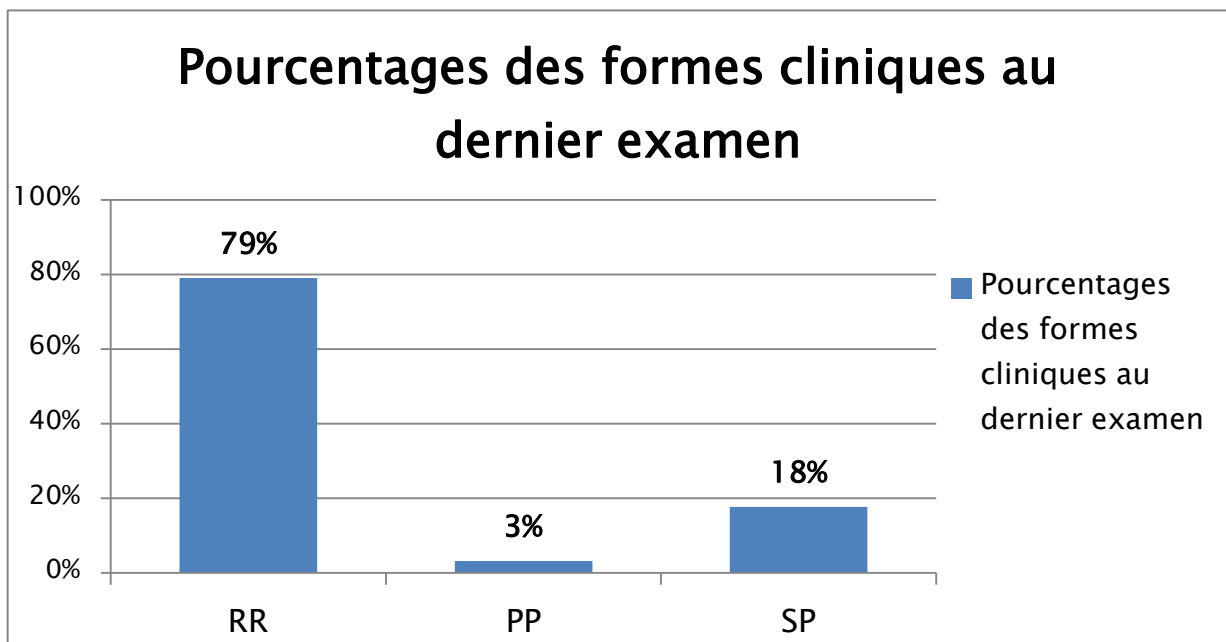
3- La transformation de la forme clinique

Lors du dernier examen clinique et après une durée maximale de suivi de 15 ans, les formes cliniques de nos patients se répartissent comme suit :

- La forme RR : 79% des cas
- La forme SP : 18% des cas (initialement absente à l'admission)
- La forme PP : 3% des cas

La durée moyenne d'évolution chez les patients atteints de la forme RR est de 8,5 ans, avec des extrêmes de 9 mois et 25 ans.

Le délai moyen pour atteindre la progressivité était de 11,5 ans.



Graphique 18: Pourcentages des formes cliniques au dernier examen.

Le tableau suivant présente la répartition des formes cliniques (au dernier examen clinique) en fonction du sexe :

Tableau 8 : Répartition des formes cliniques selon le sexe.

Forme clinique	Femmes	Hommes	Sex-ratio
SEP RR	35	14	2,5
SEP progressive	8	5	1,6

4- Le changement de traitement de fond

Au cours de l'évolution, 17 patients soit 27,4% ont changé de traitement de fond:

- 5 cas suite à la mise sur le marché de nouvelles molécules (notamment le passage du cyclophosphamide à l'interféron).
- 6 cas suite aux problèmes de prise en charge.
- 11 cas suite à une mauvaise réponse au premier traitement ou au passage de la forme RR à la forme SP.
- 6 cas en raison de la survenue d'effets indésirables notamment la survenue de réaction allergique (2 cas d'allergie à l'interféron), de cytolyse hépatique (1 cas) et de lymphopénie (3 cas).

Le dosage des anticorps neutralisants n'a été demandé chez aucun patient.

5– Inaptitude au travail

3 de nos patients avaient un EDSS > 7 à 6 ans de suivi.

Parmi ces trois patients, deux étaient des militaires actifs et ont par conséquent été déclarés inaptés au service armé.

3 patientes sont décédées après une durée moyenne de 9 ans, une par un cancer gastrique et les deux autres par une infection broncho-pulmonaire sévère malgré les mesures de réanimation.

DISCUSSION

I. Epidémiologie

1- Fréquence

La SEP atteint approximativement 2,5 millions de personnes à travers le monde. C'est l'une des pathologies neurologiques les mieux étudiées sur le plan épidémiologique.

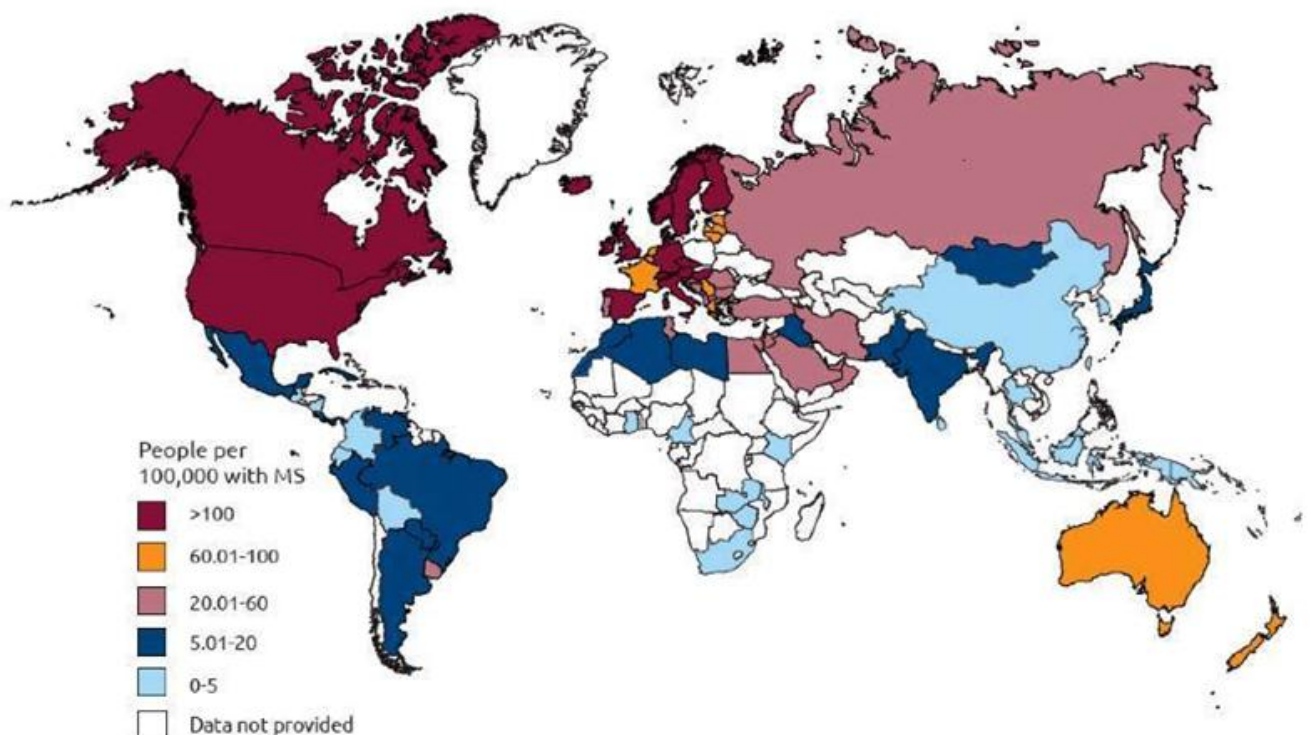
La caractéristique épidémiologique la plus frappante est l'apparente distribution inégale de la maladie à travers le monde. Sa prévalence varie selon les continents et la latitude. Les premières contributions concluantes sur la distribution de la SEP ont été publiées dans la 2ème moitié du 20ème siècle par Kurtzke [1-3], qui a identifié 3 zones de prévalence :

- Elevée (>30 per 100 000) en Europe du Nord et en Amérique du Nord ;
- moyenne (5-30 per 100 000), au sud de l'Europe et des Etats Unis et en Amérique central ;
- et faible (<5 per 100 000), en Asie et Amérique du Sud.

C'est donc dans les pays à climat tempéré et à revenu élevé où la prévalence est la plus importante. Ainsi, 3 facteurs ont un effet sur cette distribution inégale: La génétique des populations, l'interaction entre les gènes et l'environnement physique déterminé géographiquement, et la structure socioéconomique, incluant la disponibilité de l'infrastructure médicale [4].

Les principaux changements de l'épidémiologie démographique de la SEP constatés durant les dernières décennies sont :

- l'augmentation de la prévalence de la SEP due essentiellement à l'augmentation de l'espérance de vie ;
- l'augmentation de l'incidence de la SEP en particulier chez les femmes, entraînant l'augmentation du sex-ratio ;
- l'infirmité du gradient latitudinal en Europe et en Amérique du Nord. En effet, les méta-analyses de régression linéaire des deux continents ont montré une association significative mais faible entre la prévalence et la latitude. La corrélation latitudinale disparaît complètement pour l'Europe de l'Ouest lorsque la prévalence est remplacée par l'incidence, alors que dans l'hémisphère sud, en particulier en Nouvelle Zélande et en Australie, il existe un gradient latitudinal bien établi [5].



© MS International Federation | msif.org

Carte 1: Répartition de la prévalence de la SEP dans le monde.

En France, la prévalence a été évaluée à 94,7 pour 100.000 en 2004 et l'incidence à 6,8 pour 100.000 entre 2000 et 2007. Ce chiffre la place parmi les pays de moyenne à forte incidence [6].

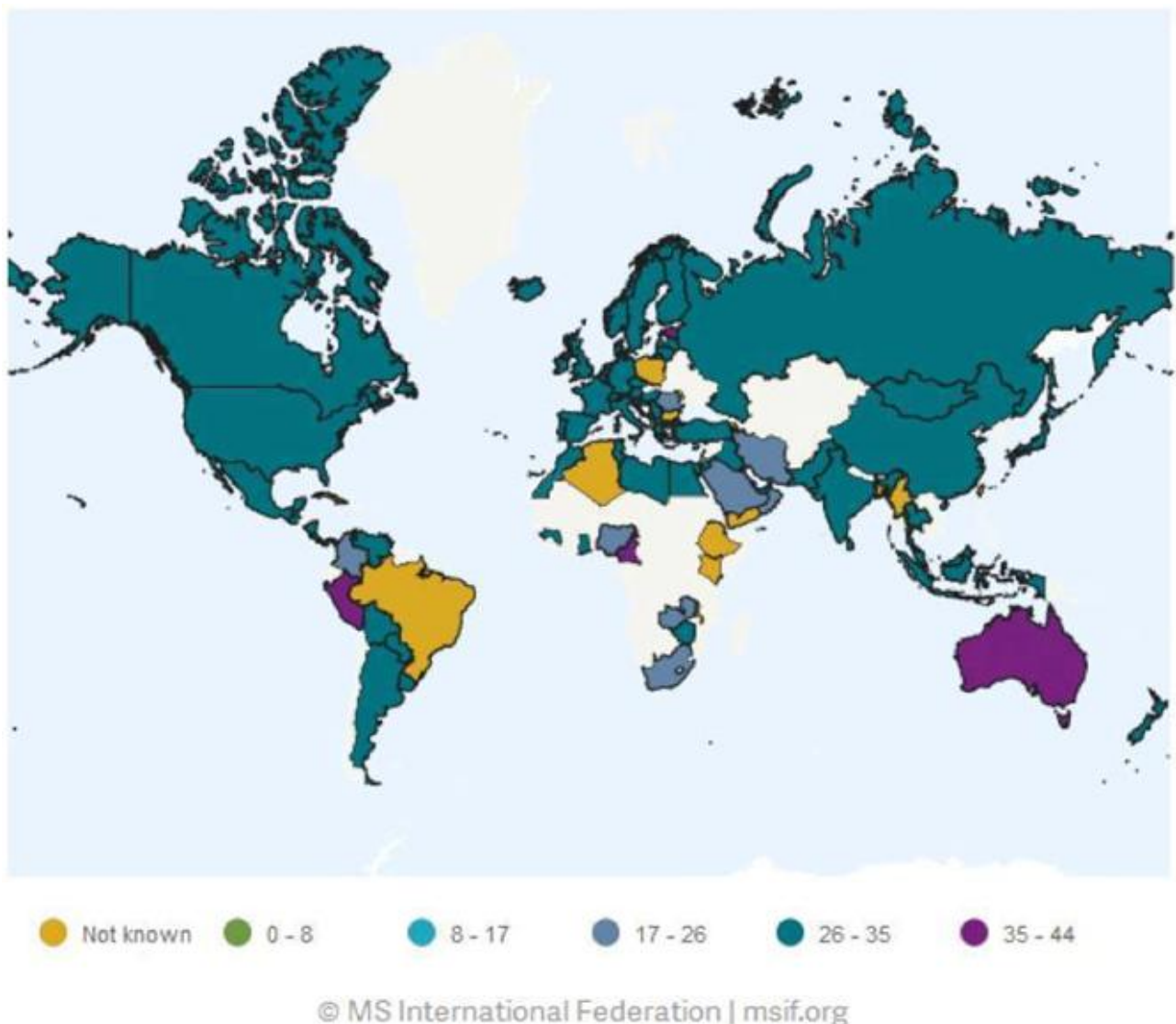
En 2010, dans une revue de littérature étudiant l'épidémiologie de la SEP dans le monde, *Ron Milo* et *Esther Kahana* classent le Maroc parmi les pays de moyenne prévalence avec 17/100.000 habitants, 10 cas pour 100.000 habitants en Tunisie et de 6 à 9 cas pour 100.000 habitants en Libye [7]. Le Maroc présenterait donc la prévalence la plus élevée de la région maghrébine.

Dans notre série, nous avons recensé 62 cas de SEP entre 1999 et 2015. Ce chiffre n'est pas représentatif de l'ensemble des cas de SEP de la région car cette série est très sélective (militaires et leurs familles) et ne concerne qu'un seul centre hospitalier de la région. D'autres patients sont suivis dans le centre hospitalier régional et dans le secteur libéral. La création d'un registre national de SEP ou d'une base de données numérique pour les patients atteints de SEP (tel EDMUS en Europe) permettra de mener des études épidémiologiques de plus grande envergure.

2- Répartition selon l'âge

La SEP se déclare typiquement entre 20 et 40 ans, avec un âge moyen de survenue de 30 ans [4]. Les symptômes révélateurs apparaissent rarement avant 10 ans ou après 60 ans. Elle atteint donc le plus souvent des individus en pleine activité sociale et professionnelle.

Les études épidémiologiques qui se sont intéressées à la forme pédiatrique de la SEP indiquent que 2 à 5% des personnes atteintes de SEP sont diagnostiquées avant l'âge de 18 ans [8]. Dans l'atlas mondial de SEP, approximativement 7.000 personnes âgées de moins de 18 ans ont été recensées, principalement en Europe, Proche Orient et Amérique du Nord.



Carte 2 : Répartition de l'âge moyen d'apparition de la SEP dans le monde.

Dans notre série, l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est de 34 ans avec des extrêmes de 9 ans et 51 ans. Nos résultats avoisinent la moyenne maghrébine et mondiale, avec un pourcentage de forme pédiatrique de 3,2%.

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 36,6 ans [9 ans, 55 ans], avec une médiane du délai entre le premier signe révélateur et le diagnostic de la maladie de 2.6 ans environ. Ce délai dépend de facteurs culturels et socioéconomiques, et reflète la qualité du système de santé.

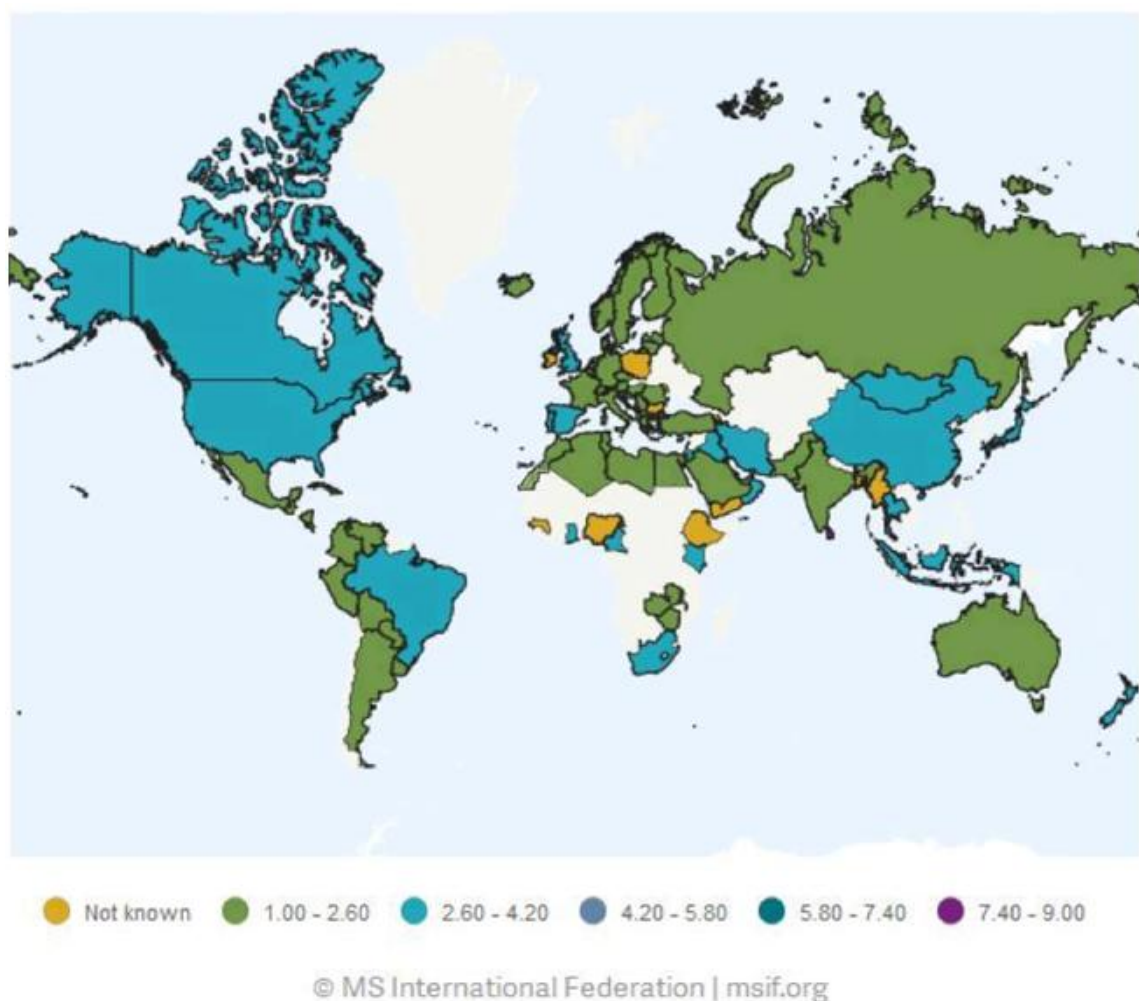
Tableau 9 : Comparaison de l'âge de début des troubles, de l'âge au diagnostic et du délai diagnostic avec les données de la littérature [9-17].

Etude	Age de début	Age au diagnostic	Délai diagnostic
Notre série	34	36,6	2.6 ans
CHU Fès <i>(Kamli 2009)</i>	30,49	33,16	2,8 ans
HDS Rabat <i>(Abbad 2012)</i>	32,1	38,8	6,7 ans
HMIMV Rabat <i>(Laajouri 2014)</i>	29,69	-	3,02 ans
Maroc <i>(Aniba et al. 2004)</i>	36 - 40	-	entre 1 et 5 ans
Tunisie <i>(Ben Hamida 1977)</i>	31,2	-	4,5 ans
Algérie <i>(Bedrane -Barka 2013)</i>	29.23	-	13 ,1 mois
France CHU <i>Pitié salpêtrière</i> <i>(Ferradji 2012)</i>	32,82	-	-
<i>Confavreux 1980</i>	-	30	-
<i>Bernet-Bernady 2000</i>	-	34,5	-
<i>Coustans 2000</i>	-	30,7	-

3- Répartition selon le sexe

La SEP est plus fréquente chez les femmes. Cependant, aucun argument pour une origine génétique portée sur le chromosome X n'a été mis en évidence. Cette incidence augmentée dans le sexe féminin semble correspondre à des particularités physiologiques, en particulier hormonales [19].

Si le sex-ratio a longtemps été de 2 femmes pour 1 homme, plusieurs études longitudinales dans le monde ont récemment confirmé une augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes par rapport aux hommes au cours des décennies [20]. Le sexe féminin pourrait être plus susceptible aux facteurs environnementaux dans le déclenchement de la SEP et l'augmentation croissante du tabagisme féminin pourrait être l'explication de cette modification. [21]



Carte 3 : Répartition du Sex-Ratio de la SEP dans le monde.

Dans notre étude, le sexe ratio est de 2,3 (69,4% de femmes et 30,6% d'hommes). Ce résultat est comparable aux séries du Maghreb et du Moyen-Orient, en dehors de deux séries avec un sex-ratio plus important : 2,8 pour *El-Salem* (2006) et 2.85 pour *Inshasi et al.* (2011).

Tableau 10: comparaison du sex-ratio avec les données de la littérature [22–26].

Etude	Sex ratio
Maroc :	
Notre série	2,3
HMIMV Rabat (<i>Laajouri, 2014</i>)	1,7
HDS Rabat (<i>Abbad, 2012</i>)	2,3
CHU Fès (<i>Kamli, 2009</i>)	2,4
Algérie (<i>Bedrane Barka, 2013</i>)	1,87
Tunisie (<i>Ammar et al, 2011</i>)	2
Liban (<i>Yamout et al., 2008</i>)	1,8
Qatar (<i>Deleu et al., 2012</i>)	1,3
Jordanie (<i>El-Salem, 2006</i>)	2,8
Emirates arabes (<i>Inshasi et al., 2011</i>)	2,85
France (<i>Ferradji, 2012</i>)	2
Korea (<i>Lee et al., 2006</i>)	1,48
Canada (<i>Kremenchutzky et al., 2006</i>)	1,85

4- Facteurs génétiques

La contribution génétique à la susceptibilité de développer la SEP est indéniable [27]. Les premiers arguments proviennent des études épidémiologiques de concordance chez les familles dont plusieurs membres sont atteints par la SEP [28]. Ainsi, on a observé des taux élevés de concordance chez les jumeaux monozygotes (jusqu'à 30,8%) comparé aux jumeaux dizygotes (2,4%–4,7%), aux frères et sœurs (3%), ou aux demi-frères et demi-sœurs (1,32%). Les enfants de 2 parents atteints de SEP ont 5,8% de risque de développer la SEP, alors qu'aucune augmentation du risque n'est observée parmi les enfants adoptifs.

Le principal facteur génétique associé à la susceptibilité de SEP, et de loin le plus significatif avec un *Odds Ratio* de 3, est le CMH-II plus précisément l'haplotype *HLADRB1* 15:01* [29]. La première association de l'HLA à la SEP a été identifiée il y a près de 40 ans. Depuis, grâce aux avancées majeures de la génétique humaine (séquençage du génome & carte haplotype *HapMap*) et grâce aux efforts de collaboration internationale, la liste des gènes de susceptibilité de la SEP a été largement étendue en particulier ces cinq dernières années. Ainsi, d'autres loci à risque indépendant ont été identifiés au sein de la région HLA classe I et plus de 110 variantes en dehors du CMH sont associées de façon sûre à la susceptibilité de la SEP [30], mais leur contribution individuelle au risque de la maladie est modérée, et n'est pas aussi importante que celle du locus HLA. Ce qui accentue la complexité de l'héritabilité de la SEP.

Parmi ces gènes de susceptibilité figurent des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans la réponse immunitaire : gènes liés au fonctionnement des lymphocytes, particulièrement ceux qui ont un rôle dans l'activation et la prolifération des cellules T, les voies des cytokines, les molécules de co-stimulation,

et la transduction du signal. Parmi ces protéines se trouvent l'IL2R et l'IL7R [31] exprimés sur les cellules T régulatrices, qui ont été impliquées fortement dans la régulation de la réponse immunitaire dans la SEP [32]. Ces données fournissent des preuves irréfutables impliquant le système immunitaire dans la pathogenèse de la SEP.

Toutefois, approximativement 70% des jumeaux identiques sont discordants vis-à-vis de la SEP, et l'allèle HLA impliqué n'est ni nécessaire ni suffisant pour causer ou prédire le développement de la SEP puisqu'il est présent chez approximativement 20 à 30 % des individus sains et qu'il n'augmente le risque que de 2 à 4 fois [33]. Ceci soutient l'existence d'autres facteurs (facteurs environnementaux, mécanismes épigénétiques, interactions gènes-environnement) qui auraient également une contribution à l'étiopathogénie de la SEP.

Certains facteurs étiopathogéniques, particuliers au Maroc, ont été étudiés :

-L'étude du profil HLA chez les sujets marocains ayant une SEP a révélé la présence accrue de l'allèle de susceptibilité HLA-DRB1*15, et une diminution de HLA-DQB1*3 qui aurait un rôle protecteur (*Ouadghiri et al. 2011*) [34].

-Parmi les facteurs environnementaux, l'hypovitaminose D est présente chez 91% des femmes au Maroc malgré une exposition solaire annuelle importante (*Allali et al., 2009*) [35]. Elle est aussi retrouvée chez les femmes atteintes de SEP : 96% ont une hypovitaminose D dont 41% seraient des déficiences sévères (*Araqi Houssaini et al. 2011*) [36]. Plusieurs études ont montré cette relation inverse entre le taux de vitamine D et l'incidence de la SEP ; ainsi des taux élevés de vitamine D circulante sont associés à un risque réduit de développer la SEP et inversement [37].

Dans notre série, seulement 2 patients sur 62 ont des antécédents familiaux de SEP au premier degré, soit 3,2%. Ce taux est comparable aux autres séries marocaines, mais reste faible en comparaison avec les séries arabes et les études de méthodologie où le nombre de patients ayant une histoire familiale de SEP était de 22,5 % au Canada [38] et de 19 % en Angleterre [39].

La susceptibilité génétique individuelle n'a pas pu être évaluée dans notre série. La relation SEP et vitamine D fera l'objet d'un travail ultérieur pour nos patients.

Tableau 11: Comparaison du pourcentage des formes familiales avec les données de la littérature:

Etude	Formes familiales (%)
Maroc :	
Notre série	3,2%
CHU Fès (Kamli, 2009)	2,78%
HMIMV Rabat (Laajouri, 2014)	2,9%
CHU Rabat (Abbad, 2012)	3,2%
Algérie (Bedrane Barka, 2013)	9.2 %
Liban (Yamout et al., 2008)	5%
Qatar (Deleu et al., 2012)	10,4%
Canada (Sadovnik et al., 1988)	22,5%
Angleterre (Robertson et al., 1996)	19%

II. Les antécédents

L'anamnèse dans notre étude a pu relever différents types d'antécédents :

* 3,2% de cas de diabète de type 2, et aucun cas de diabète de type 1. Plusieurs études ont pourtant rapporté la co-occurrence entre SEP et diabète de type 1 (*Dorman et al.* 2003; *Marrosu et al.*, 2002; *Nielsen et al.*, 2006) avec un risque relatif de 3.35–4.79 d'avoir une SEP en cas de diabète de type 1 (*Bechtold et al.*, 2014) [40–43]. Le mécanisme de cette association n'est pas encore connu.

* 6,4% d'antécédents infectieux (1 cas de tuberculose pulmonaire, 1 cas de staphylococcie de la face, 1 cas de zona et 1 cas d'infections urinaires récidivantes). Les études épidémiologiques suggèrent que les agents infectieux sont des facteurs environnementaux probablement impliqués dans le développement de la SEP [44].

L'hypothèse hygiénique a été proposée pour expliquer comment un agent infectieux peut être responsable de l'épidémiologie de la SEP. Elle stipule que la faible exposition aux infections à l'enfance prédispose les individus à des réponses immunitaires pro-inflammatoires envers des antigènes qui augmentent le risque de SEP [45]. Les agents infectieux qui ont été explorés en tant qu'agents étiologiques possibles de la SEP incluent des virus (EBV, HHV-6), des rétrovirus endogènes (MSRV), des bactéries (*Chlamydia pneumoniae*), des superantigènes bactériens (entérotoxines A & B du *Staphylococcus aureus*), ainsi que des protozoaires qui infectent l'Homme (*Acanthamoeba castellanii*). D'un autre côté, l'infection par certains parasites (Helminthes) protégerait contre la SEP [46].

* 11,3% d'antécédents neuropsychiatriques ont été notés dans notre série, dont 1 cas de dépression, 1 cas de névrose obsessionnelle, 2 cas de sciatiques, 1 cas d'AVCH, 1 cas de traumatisme crânien et 1 cas de migraine. Certaines de ces

affections comme la dépression peuvent être la première manifestation de la SEP (Zarei et al., 2003) [47].

* 9,7% d'antécédents cardiovasculaires ont pu être relevés dont 3 cas d'HTA, 1 cas de valvulopathie, 1 cas d'hypercholestérolémie et 1 cas d'insuffisance veineuse des membres inférieurs suivi depuis 10 ans qui a masqué la symptomatologie de cette patiente ayant déclaré la maladie par des signes sensitifs subjectifs aux membres inférieurs. Selon la littérature, la présence d'une comorbidité retarderait souvent le diagnostic de la SEP (Marrie et al., 2009) [48].

* La notion de tabagisme chronique n'a été relevée que chez 3 de nos patients (soit 4,8%). C'est un facteur environnemental qui a été associé à un risque plus élevé de SEP, de façon presque unanime. Une méta-analyse récente, qui a examiné 14 études de 1960 à 2010 incluant plus de 3000 cas et 450.000 témoins, a confirmé cette association avec un risque relatif de 1.52 [49]. Plusieurs études ont également démontré l'existence d'une relation dose-effet, la susceptibilité de SEP augmenterait avec le nombre de cigarettes fumées, mais ces résultats ne sont pas universels.

Le tabagisme a également une influence défavorable sur la progression de la SEP bien que l'effet ne soit pas considérable et ne soit pas constant d'une étude à l'autre. Le suivi longitudinal (3,3 ans en moyenne) de 1.465 patients présentant une SEP cliniquement certaine indique une progression plus rapide d'une forme RR vers une évolution progressive chez les fumeurs actuels versus les patients qui n'ont jamais fumé [50].

Le mécanisme par lequel le tabagisme affecte la susceptibilité et la progression de la SEP n'est pas clair. L'hypothèse actuelle stipule que le tabagisme induit des irritations ou des infections pulmonaires, pouvant amorcer la réponse

immunitaire auto-réactive, en particulier chez les individus prédisposés génétiquement [51] et conduire ainsi au développement de la SEP.

* Les autres antécédents incluaient la notion d'aphtose (génitale chez une patiente, et buccale chez 2 patients), 1 cas suivi pour SPA et maladie de Crohn, 1 cas d'intoxication au monoxyde de carbone, 1 cas d'hypoacousie depuis l'enfance).

III. Données cliniques

1- Signes inauguraux

L'expérience individuelle de la SEP est différente, une grande variété de symptômes peut révéler la maladie. Aucune manifestation clinique n'est pathognomonique de la SEP, mais certaines sont fortement caractéristiques de la maladie.

Dans l'atlas mondial de la SEP dans sa version de 2013, Le symptôme révélateur le plus fréquent est sensitif (40%) et moteur (39%), suivi des signes visuels (30%) et des troubles de l'équilibre (24%). Bien que les symptômes liés aux troubles urinaires et sexuels soient peu rapportés par les patients dans certaines cultures, cette enquête mondiale rapporte des fréquences respectives de 17% et 20%. Les symptômes les moins fréquents sont la douleur (15%) et les troubles cognitifs (10%).

Dans notre série, la déclaration de la maladie s'est faite le plus souvent selon un mode aigu (71%), mono-symptomatique (65%). Le symptôme inaugural le plus fréquent est moteur (50%), ce qui concorde avec plusieurs séries hospitalières : *Abbad* (2012) au Maroc, *Bedrane* (2013) en Algérie et *Lee* (2006) en Asie [52].

Les signes visuels sont au deuxième plan avec 40% (BAV 22%, flou 8%, diplopie 10%) et les troubles sensitifs au troisième plan. Pour d'autres études (*Laajouri* 2012,

Kremenchutzky 2006 [53]), ce sont les signes sensitifs qui ont été révélateurs de la maladie.

Tableau 12: Comparaison du pourcentage des signes révélateurs avec les données de la littérature :

Etude	Tr. moteurs	Tr. sensitifs	Tr. de l'équilibre	Signes visuels	Tr. sphinctériens	Tr. cognitifs
Notre série	50%	34%	24%	40%	11%	0%
HDS Rabat (<i>Abbad</i> 2012)	64,6%	38,1%	28%	42,1%	30,2%	-
HMIMV Rabat (<i>Laajouri</i> 2014)	40%	57,1%	27,1%	22,9%	14,3%	-
CHU Tlemçen (<i>Bedrane</i> 2013)	42,2%	17,9%	-	19,6%	-	-
CHU Pitié-salpêtrière (<i>Ferradji</i> 2012)	25,6%		15,6%	22,2%	10%	-
Liban (<i>Yamout</i> 2008)	33,9%	42,5%	46,2%	29,6%	2,2%	1,1%
Canada (<i>Kremenchutzky</i> 2006)	33%	36%	15%	29%	-	-
Asie (<i>Lee</i> 2006)	45%	9%	11,3%	29,6%	-	-

Les troubles sphinctériens ont été rapportés par 11% de nos patients (impériosité 5%, incontinence 6%, rétention 0%). Une de nos patientes a déclaré la maladie par des troubles sphinctériens isolés à type d'incontinence uro-anale. Les troubles paroxystiques (crises épileptiques, névralgie du trijumeau, céphalées...) ont été la manifestation inaugurale chez 3% de nos patients. Aucun patient n'avait des troubles cognitifs ou de l'humeur à l'admission.

L'évolution avant l'hospitalisation s'est faite par poussées-rémissions chez 97% de nos malades, de façon progressive primaire chez 3% des malades, alors qu'aucun cas de SEP SP n'a été relevé.

Dans les formes RR, l'intervalle moyen entre la première et la deuxième poussée (P1-P2) est de 26 mois dans notre série. Il est de 33 mois pour *Abbad* de l'HDS de Rabat (2012) et de 26,4 mois pour *Yamout et al. (2008)*. L'intervalle P2-P3 dans notre série est de 17 mois et P3-P4 est de 15 mois.

Le délai moyen entre le début de la maladie et le premier examen neurologique à l'hôpital est de 2,3 ans.

La discussion de ces résultats montre un profil inaugural spécifique à notre série :

- Un déficit moteur au premier plan.
- Une fréquence modérée des troubles sphinctériens précoces.
- L'absence de troubles cognitifs et de troubles de l'humeur à l'admission de nos patients.
- Une évolution avant la prise en charge qui s'est faite majoritairement par poussées rémissions.
- Une faible proportion des formes progressives primaires à l'admission.
- Un délai diagnostique relativement court : 2.6 ans.

2- Les signes cliniques à la phase d'état

Au dernier examen neurologique et après une durée d'évolution moyenne de 5 ans, les signes cliniques de nos patients se répartissent ainsi :

Tableau 13: Fréquences des signes cliniques au dernier examen neurologique.

Signes cliniques	Fréquence au dernier examen
Troubles moteurs	54%
Troubles sensitifs	43%
Troubles de l'équilibre	26%
Troubles visuels	45%
Troubles sphinctériens	26%
Troubles sexuels	3%
Troubles de l'humeur	15%
Détérioration intellectuelle	8%
Troubles paroxystiques	13%
Fatigue	5%

➤ Symptômes moteurs:

A la phase d'état, la paraparésie ou paraplégie reste la manifestation motrice la plus fréquente dans notre série.

La spasticité touche environ 90% des patients au cours de la maladie. Elle est majorée par tout stimulus nociceptif (infection, constipation ou lésion cutanée). Elle peut être évaluée et cotée subjectivement par l'échelle d'Ashworth (ou Ashworth modifiée) : évaluation par l'examineur d'une résistance passive à l'étirement cotée de 0 à 4 (ou 5 sur l'échelle modifiée). Elle est habituellement plus marquée dans les extrémités inférieures par rapport aux extrémités supérieures. Lorsque la spasticité est sévère, elle est responsable de douleurs et de spasmes des extenseurs des pieds et parfois du tronc, provoqués par les tentatives actives ou passives de se lever du lit ou de la chaise roulante. La rigidité musculaire augmente significativement l'énergie nécessaire à la réalisation des activités quotidiennes, ce qui contribue aussi à la fatigue.

Les réflexes ostéotendineux sont exagérés, habituellement de façon asymétrique. Dans notre série, un syndrome pyramidal a été observé chez 82% de nos patients à l'admission (tétrapyramidal dans 29% des cas seulement). Occasionnellement, les réflexes ostéotendineux sont diminués en raison des lésions qui interrompent la boucle réflexe à un niveau segmentaire.

L'amyotrophie lorsqu'elle s'installe est habituellement de non-utilisation, intéressant plus fréquemment les petits muscles de la main. Moins fréquentes, les lésions des zones de sortie des racines motrices entraînent une dénervation des muscles en raison de la perte axonale.

➤ L'atteinte visuelle:

La névrite optique est le type le plus fréquent d'atteinte des voies visuelles dans la SEP, 40% des patients développent une névrite optique aiguë à subaiguë durant le cours de la maladie [54].

Elle entraîne typiquement une BAV unilatérale, le plus souvent modérée [55], une douleur rétrobulbaire unilatérale accentuée par les mouvements extra-oculaires, un déficit de la sensibilité aux couleurs et aux contrastes qui peut persister malgré la récupération d'une bonne acuité visuelle, ainsi que des modifications du champ visuel de l'œil ipsilatéral qui sont fréquentes et reflètent typiquement la perte des couches de fibres nerveuses. Le déficit du champ visuel classique est le scotome central. Moins fréquemment, les patients peuvent décrire des phosphènes qui persistent durant quelques heures à quelques mois, induits par des mouvements ou des sons. Ces phosphènes peuvent apparaître avant ou durant la NO ou même plusieurs mois après la récupération.

L'examen ophtalmologique des patients présentant une névrite optique (NO) révèle un déficit pupillaire afférent relatif (Signe de Marcus-Gunn) dans les atteintes unilatérales ou bilatérales-asymétriques, mais peut être absent dans les atteintes bilatérales-symétriques. Un œdème papillaire peut être observé à l'examen du FO lorsque la lésion de NO aiguë intéresse la tête du nerf optique. Dans la majorité des cas, l'atteinte du nerf optique est rétrobulbaire, le FO est alors normal à la phase aiguë : « le patient ne voit rien, et le médecin non plus ». Ultérieurement, la papille devient pâle en conséquence de la perte axonale et de la gliose. Cette pâleur papillaire (sectorielle ou diffuse) apparaît souvent des mois après une NO antérieure ou postérieure et prédomine dans le segment temporal de la papille (pâleur temporale).

90% des patients récupèrent une vision normale sur une période de 2 à 6 mois après l'épisode aigu de NO. L'altération de la vision des couleurs, en particulier le rouge, est souvent rapportée par les patients après récupération ; certains rapportent également un assombrissement modéré non spécifique.

Outre la NO, les troubles visuels qui peuvent exister dans la SEP incluent :

- La diplopie : Elle peut être due à une ophtalmoplégie Internucléaire (OIN). La lésion intéresse alors le faisceau longitudinal médial (FLM) dans le tronc cérébral du côté de l'adduction diminuée. Lorsqu'elle est bilatérale, elle s'associe souvent à un nystagmus vertical dans le regard vers le haut. L'OIN bilatérale est fortement suggestive de SEP mais peut également être observée dans les lésions intra-axiales du tronc cérébral.

La diplopie dans la SEP peut également résulter d'une neuropathie des nerfs crâniens oculomoteurs, avec la paralysie du nerf VI qui est la manifestation la plus fréquente [54]. D'autres troubles oculomoteurs peuvent se voir dans la SEP :

- Paralysie du regard horizontal ou vertical.
- Syndrome de WEBINO (divergence bilatérale des yeux).
- Exotropie pontique paralytique.
- The one-and-a-half syndrome (regard vertical intact, œil ipsilatéral fixé dans le regard horizontal, et œil controlatéral capable d'abduction dans le plan horizontal uniquement).

- L'oscillopsie peut se produire secondairement à des types variés de nystagmus dans la SEP. Approximativement 2 à 4% des patients atteints de SEP développent un nystagmus pendulaire acquis [56]. C'est rarement un signe révélateur de SEP, apparaît typiquement plus tard dans le cours de la maladie et se résout dans 5% des cas seulement. Il est caractérisé par des oscillations pendulaires de faible amplitude, rapides des yeux en position primaire.

- Scotomes scintillants.
- Phénomène d'Uthoff (Exacerbation des symptômes induite par l'exercice, un repas chaud, ou un bain chaud) [57].
- Effet Pulfrich (Les latences entre les deux yeux sont inégales, entraînant un sentiment de désorientation lors du déplacement).
- Les déficits du champ visuel homonyme sont inhabituels mais peuvent être observés dans la SEP lors de l'atteinte des radiations optiques. L'hémianopsie bitemporale est rare dans la SEP et devrait orienter, si présente, vers une lésion comprimant les voies visuelles.

Dans notre série, les signes visuels ont été observés chez 45% des patients à la phase d'état. Les PEV restent d'un grand apport dans le diagnostic d'une NO passée inaperçue, pour les formes PP ; Ils étaient altérés chez 50 de nos patients dont 22 uniquement étaient symptomatiques,

➤ Symptômes sensitifs :

Les manifestations sensitives sont présentes chez presque tous les patients à un certain moment du cours de la maladie. Elles peuvent refléter des lésions spinothalamiques, cordonales postérieures ou de la zone d'entrée de la racine dorsale.

Les symptômes communément décrits sont l'engourdissement, picotement, fourmillement, sensation d'étau, de froid, ou de gonflement des membres ou du tronc. Les douleurs radiculaires peuvent également être présentes, en particulier dans les régions thoraciques inférieures et abdominales. Une sensation de prurit intense, en particulier au niveau cervical souvent unilatérale, est suggestive de SEP.

A l'examen clinique, les anomalies sensitives les plus fréquemment retrouvées incluent l'altération à des degrés variables de la sensibilité vibratoire et du sens de position des articulations et la diminution de la sensibilité tactile et algique de distribution distale au quatre extrémités, ou dans des zones éparses du tronc et des extrémités. Le niveau sensitif bilatéral est plus fréquent que le syndrome hémisensitif (Brown-Séguard).

Dans notre série, les signes sensitifs objectifs ont pu être estimés à 21% à l'admission et 43% à la phase d'état.

L'atteinte sensitive de la face, subjective ou objective, est relativement fréquente dans la SEP. La névralgie du trijumeau chez les jeunes adultes peut être un signe précoce de SEP. La myokimie faciale et le spasme hémifacial peuvent se voir également. La parésie faciale unilatérale peut exister, mais la gustation n'est presque jamais affectée.

Le phénomène de Lhermitte est un symptôme sensitif transitoire décrit comme un choc électrique irradiant le long de la colonne vertébrale ou les membres le plus souvent après la flexion du cou [58]. Il peut être peu fréquent ou apparaître pour des mouvements minimes de la tête ou du cou. Bien que le plus fréquemment retrouvé dans la SEP, ce symptôme peut également être retrouvé dans d'autres lésions de la moelle cervicale, y compris les tumeurs, l'hernie discale cervicale, la myélopathie post-radique et post-traumatique.

Ces signes sensitifs paroxystiques ont été retrouvés chez 13% de nos patients (5 cas de névralgie faciale, 1 cas d'hémispasme facial et 2 cas de signe de Lhermitte).

➤ Le vertige:

C'est un symptôme rapporté par 30 à 50 % des patients atteints de SEP. En rapport avec des plaques sur les noyaux vestibulaires, Il est fréquemment associé à des symptômes reflétant l'atteinte des nerfs crâniens adjacents comme l'hyper- ou hypoacousie, engourdissement facial, et diplopie.

➤ Signes cérébelleux:

L'instabilité à la marche, les difficultés à réaliser des actions coordonnées des membres, et les troubles de l'articulation peuvent apparaitre en raison de l'atteinte des voies cérébelleuses.

L'examen physique révèle typiquement une dysmétrie, la décomposition des mouvements complexes, et l'hypotonie, le plus fréquemment observé dans les extrémités supérieures. Un tremblement intentionnel peut être noté dans les membres et la tête. La marche est perturbée par l'ataxie du tronc. Les signes oculaires (nyctagmus, dysmétrie oculaire) suggèrent une altération des connexions cérébelleuses et cérébello-vestibulaires. La parole peut être de caractère explosif saccadé. Dans les cas sévères, il y a une astasie complète (incapacité à se lever), incapacité à utiliser ses bras en raison d'un tremblement intentionnel violent, et un langage incompréhensible.

Les signes cérébelleux sont habituellement très handicapants et souvent associés à des signes pyramidaux.

A la phase d'état, les signes cérébelleux et les vertiges étaient présents dans 26% des cas. 85% des patients ayant un syndrome cérébelleux avaient des signes pyramidaux associés.

➤ Troubles sexuels, urinaires et intestinaux:

Ces troubles sont fréquents dans la SEP. L'étendue des troubles sphinctériens et sexuels est souvent parallèle au degré du déficit moteur des extrémités inférieures.

Les troubles urinaires font partie du panorama des signes les plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints de SEP au cours de leur pathologie (75%). Ils sont de 2 types, qui peuvent aussi s'associer : les troubles de continence et de la vidange. La plainte urinaire la plus fréquente est l'urgence mictionnelle. Les patients ont une petite vessie spastique avec une hypercontractilité du muscle detrusor. L'incontinence urinaire devient plus fréquente avec la progression de la maladie, et résulte d'une vessie atonique dilatée qui se vide par regorgement. Ces patients sont sujets aux infections récurrentes du tractus urinaire qui peuvent aggraver les troubles vésicaux. Outre l'impact sur le quotidien et la qualité de vie, le risque néphrologique sur le long terme est réel bien que plus rare dans cette pathologie que chez les sujets traumatisés médullaires.

Les troubles du transit intestinal (probablement sous-diagnostiqués) touchent environ 70% des patients. Il pourra s'agir d'une constipation, d'urgences fécales, voire d'incontinence fécale. La constipation est plus fréquente que l'incontinence fécale. Leur présence relève de différents éléments (manque de mobilité, défaut de stimulation, ralentissement du transit, perte de sensibilité périnéale, limitation de l'apport liquidien par les patients pour gérer leurs symptômes urinaires ou iatrogénie).

Les troubles sexuels sont fréquents dans la SEP (entre la moitié et les trois quarts des patients), touchant aussi bien les hommes que les femmes. Leur origine est le plus souvent mixte, liée aux lésions nerveuses elles-mêmes, aux

conséquences sur d'autres systèmes (parésie, fatigabilité), au retentissement extra-neurologique de la maladie (syndrome dépressif, baisse de la libido, perte de confiance en soi, etc.).

Dans notre série, des troubles sphinctériens ont été objectivés chez 11% de nos patients à l'admission et 26% des patients à la phase d'état.

➤ La douleur:

Il s'agit, là encore, d'une atteinte fréquente. Une étude transversale multicentrique a évalué la douleur chez 1672 patients atteints de SEP [59]. Au total, 43% des patients ont rapporté un ou plusieurs symptômes douloureux.

La douleur dans la SEP peut être primaire ou secondaire :

- La douleur primaire est liée au processus démyélinisant lui-même. Cette douleur neuropathique peut être continue (tétraparesthésies distales douloureuses) ou évoluer par accès (névralgie du trijumeau, signe de Lhermitte)
- La douleur secondaire dans la SEP est de nature essentiellement musculo-squelettique et résulte d'une mauvaise posture, des troubles de l'équilibre, ou de la spasticité.

Les types de douleur et leurs fréquences dans l'étude citée ci-dessus sont les suivants :

- Douleur dysesthésique 18%
- Douleur du dos 16%
- Spasmes toniques douloureux 11%
- Signe de Lhermitte 9%
- Douleur viscérale 3%
- Névralgie trigéminal 2%.

La fréquence de survenue d'une symptomatologie douloureuse semble s'accroître avec la durée de la maladie, l'âge des patients, la sévérité du handicap, la fatigue et la dépression [60].

Dans notre étude, la douleur tout type confondu a été notée dans 19 % des cas à la phase d'état.

➤ La Fatigue:

La fatigue est rapportée par 75% des patients affectées par la SEP [61]. Elle est décrite comme un sentiment envahissant de lassitude, de manque d'énergie physique ou mentale ou d'épuisement, distinct de la tristesse ou de la faiblesse, interférant avec les activités habituelles ou désirées. 55% des patients estiment que la fatigue est leur symptôme le plus invalidant. Sa survenue est précoce dans la maladie.

Ce symptôme reste difficile à évaluer et il a donné lieu à la rédaction de nombreuses échelles souvent focalisées sur des aspects parcellaires de la fatigue (physique, thymique ou cognitive). Dans notre série, ce symptôme est signalé par 5% des patients à la phase d'état.

Il existe des facteurs déclencheurs ou aggravants de la fatigue clairement reconnus : travail physique et mental, environnement chaud et humide, repas copieux, autre maladie (infection par exemple), sommeil incomplet ou non reposant, douleur, longues périodes d'inactivité, stress et anxiété mentale. Elle peut être atténuée temporairement par le repos.

La fatigue est souvent présente lors des poussées et peut précéder les manifestations neurologiques focales de l'attaque et persister longtemps après la résolution de l'attaque. Toutefois, les comorbidités médicales telles l'infection,

l'anémie, la carence vitaminique (B12, acide folique, vitamine D) ou les dysthyroïdies, doivent être considérées avant d'attribuer la fatigue à la SEP.

Le mécanisme de ce symptôme invalidant et chronique reste inconnu malgré plus de 20 ans de recherches.

➤ Troubles de l'humeur:

Observés chez environ deux-tiers des patients atteints de SEP au cours de l'évolution de leur maladie.

La dépression est la manifestation la plus fréquente. Il n'est pas connu si la dépression dans la SEP reflète une association comorbide avec un trouble bipolaire ou un effet de l'atteinte de la substance blanche frontale ou sous-corticale. Les premiers essais ont suggéré que le traitement par l'interféron bêta peut contribuer au développement de la dépression, mais les études ultérieures n'ont pas trouvé une telle association.

L'euphorie est souvent associée à une altération mentale modérée ou sévère. Les patients peuvent également manifester un état de dysphorie avec des basculements de la dépression à l'exaltation.

Dans notre série, le recours à des antidépresseurs et/ou des neuroleptiques était nécessaire chez 15% de nos patients à la phase d'état de leur maladie.

➤ Troubles cognitifs:

Le taux de prévalence des troubles cognitifs dans la SEP varie de 40 à 70%, sans différence marquée entre les sexes. 40 à 50% des personnes atteintes de SEP ont des perturbations légères ou modérées sur la base des tests

neuropsychologiques, tandis que environ 10% ont des déficits cognitifs plus graves [62].

Le degré du déclin cognitif chez les patients atteints de SEP est corrélé à la sévérité des lésions cérébrales à l'IRM, au niveau d'atrophie cérébrale, à la largeur du troisième ventricule et à l'atrophie corticale. En revanche, il n'existe aucune corrélation avec le degré d'incapacité physique, et la dysfonction cognitive peut se produire précocement dans le cours de la maladie.

Les différents aspects de la cognition peuvent être atteints, en particulier la mémoire et la vitesse de traitement de l'information :

Tableau 14 : Les troubles cognitifs et les fréquences approximatives des déficiences dans la SEP

Troubles	Fréquence approximative
La mémoire, nouvel apprentissage	30 à 60%
Le traitement de l'information	40 à 50%
L'attention complexe	25 à 35%
Les fonctions exécutives	20 à 30%
La perception visuelle, la fluidité verbale	10 à 20%
Déclin cognitif sévère et généralisé	<10%
La fatigue cognitive, les symptômes neuropsychiatriques	Cas isolés
Les déficits corticaux (amnésie, aphasie, agnosie)	Pas très connus

***MS in focus Fonctions cognitives et la SEP | 2013**

Ces troubles peuvent être dépistés en consultation à l'interrogatoire et grâce à quelques tests rapides isolés, comme le Single Digit Modality Test [63] ou sa version informatisée en développement, le Computerised Speed Cognitive Test [64], ou par des batteries de tests de passation rapide, comme la Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) [65], qui est en cours de validation. Des batteries standardisées pour l'évaluation des fonctions cognitives adaptées aux patients souffrant de SEP comme la BCCogSEP [66], plus longues, permettent aux cliniciens de mieux cibler, appréhender et expliquer leurs troubles aux patients, laissant envisager une éventuelle rééducation ou compensation.

Dans notre série, 5 patients présentant des signes d'appel à la phase d'état (8%), avaient un mini-mental test inférieur à 26/30.

➤ Epilepsie:

L'épilepsie est plus fréquente chez les patients atteints de SEP que dans la population générale, pouvant concerner 2 à 3% des patients. Les crises convulsives peuvent être généralisées ou partielles. Elles sont généralement bénignes et transitoires et répondent bien aux traitements antiépileptiques, bien que 11% des patients atteints de SEP et épilepsie peuvent développer des crises réfractaires.

Les résultats de notre série sont en accord avec ces données puisque 2 patients (soit 3,2%) ont présenté des crises épileptiques au cours de l'évolution de leur maladie (dont un tout à fait au début de la maladie). Tous les deux ont bien répondu au Valproate de sodium.

IV. Les formes cliniques

La SEP présente une expression clinique très variable d'un patient à l'autre. Aucun marqueur clinique, biologique ou radiologique ne permet actuellement de prédire avec précision son évolution à l'échelle individuelle.

Sur le plan évolutif, quatre phénotypes cliniques ont été définis par Lublin et Reingold en 1996 [67] (Annexe 4), en fonction de la combinaison de deux événements de base :

- La poussée, corollaire clinique du processus inflammatoire, est définie par l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaigüe en quelques heures à quelques jours, et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures (une fatigue seule ou des symptômes survenant dans un contexte de fièvre ne sont pas considérés comme poussée).
- La progression (ou accumulation progressive du handicap), reflet du processus chronique de perte axonale, est définie par une aggravation continue des symptômes neurologiques sur une période d'au moins 6 mois, voire 12 mois pour certains auteurs.

En 2013, des révisions de ces définitions ont été proposées par le Comité international sur les essais cliniques de la SEP pour améliorer la terminologie descriptive des profils évolutifs de la SEP [68].

- L'inclusion de la notion d'activité de la maladie a permis d'éliminer la forme progressive avec poussées SEP-PR.
- Le syndrome cliniquement isolé (SCI) a été introduit dans le spectre des phénotypes de la SEP. Il fait référence à la première manifestation clinique

compatible avec une pathologie démyélinisante du SNC qui peut être une SEP, mais qui doit remplir les critères de dissémination dans le temps.

Les études montrent que le SCI associé à des lésions IRM compatibles avec une SEP a de fortes chances d'évoluer en SEP [69]. L'administration d'un traitement immunomodulateur chez ces patients réduirait le passage vers une SEP définie et l'activité à l'IRM de la maladie [70].

- Le syndrome radiologique isolé, s'appliquant aux individus qui ont des résultats d'imagerie IRM compatibles avec une démyélinisation inflammatoire en l'absence de tout signe ou symptôme clinique, ne doit pas être considéré comme un phénotype distinct de SEP. Cependant, les lésions IRM hautement suggestives de pathologie démyélinisante augmentent la probabilité de survenue ultérieure de symptômes cliniques de SEP [71]. Les lésions médullaires asymptomatiques, les lésions prenant le contraste, et la positivité du LCR augmentent également la probabilité du diagnostic ultérieur de SEP [72–73].

La forme rémittente-récurrente (RR) représente 85% des modes de début de la SEP, alors que la forme primaire progressive (PP) concerne 15% des patients [74].

Dans notre série, 96,8% des formes cliniques à l'admission étaient de type RR et le reste soit 3,2% de type PP. Ce pourcentage élevé des formes RR dans notre série s'explique par le fait que seuls les cas de SEP définie ont été retenus pour notre étude. Les cas de SEP probable ou possible qui comportent toujours plus de formes PP, ont été écartés de l'étude. Le délai diagnostique, relativement court (2,6 ans) dans notre série expliquerait par ailleurs le pourcentage très réduit des formes SP.

Chaque année, 2 à 3 % des patients passent de la forme RR à la forme SP. En effet, il a été estimé que jusqu'à 80% de ces patients vont développer à un moment donné une forme SP, avec une médiane de survenue de cette transition estimée

entre 15 et 20 ans après le début de la maladie. 50% environ après 10 ans d'évolution et 70% après 20 ans d'évolution [74].

Dans notre série, la médiane de la durée de suivi de nos patients est de 5 ans avec des extrêmes allant de quelques jours à 15 ans. Lors du dernier examen clinique, 17% de nos formes cliniques étaient de type SP, soit 11 patients qui sont passés de la forme RR à la forme SP avec un délai moyen de passage à la progressivité de 11,5 ans. Ce qui nous situe dans la moyenne des séries maghrébines (entre 6 et 30% des patients qui ont développé une forme SP).

Tableau 15: Comparaison du pourcentage des formes cliniques avec d'autres séries hospitalières.

Forme clinique	Notre série	HDS Rabat	HMIMV Rabat	CHU Fès	CHU Tlemcen	CHU Pitié Salpêtrière	CHU Rennes
RR	78%	53,7%	80%	50%	76,8	8,9%	1609
SP	17%	10,2%	7,1%	13,88%	18,8	60%	445
PP	3%	32,3%	11,4%	30,55%	7,4	31,1%	

La répartition des formes cliniques (au dernier examen) en fonction du sexe indique une nette prédominance féminine dans notre étude dans la forme RR (SR=2,5), cette prédominance s'atténue dans les formes progressives (SR=1,6). Les études indiquent en effet un sexe ratio plus important dans les formes RR par rapport aux formes progressives.

Le score moyen EDSS pour nos patients au moment du diagnostic était de 3, légèrement plus important pour les hommes, les patients ayant déclaré la maladie après l'âge de 40 ans et pour les formes progressives primaires. Ces éléments sont considérés dans la littérature comme des éléments de mauvais pronostic [75].

L'étude de l'évolution de l'EDSS moyen sur une période de 6 ans de suivi indique une aggravation constante (3,3 à 2 ans, 4,1 à 4 ans et 4,8 à 6 ans de suivi). L'indice de progression de cet EDSS est de 0,3 point/an dans notre série pour ces 6 premières années de suivi.

V. Les examens para-cliniques

1- L'IRM

Le diagnostic de SEP est basé actuellement sur les critères de McDonald 2010 [76] (Annexe 1) qui incluent très largement les données de l'IRM. Ces critères diagnostiques ont une sensibilité de 90,9%, en comparaison avec les critères 2005 (76,4%) et les critères 2001 (72,7%) ; et permettent un diagnostic plus précoce avec une médiane de **8,9**, 19,3 et 20,9 mois [77].

L'analyse des données IRM semble plus intéressante encore, puisque le diagnostic est possible dès la première IRM en utilisant les critères proposés par A.Tourbah [78]. Ces critères, testés dans une étude multicentrique, ont une sensibilité de 100%, avec une réduction significative du délai diagnostique moyen (0,03 mois +- 0,41 mois versus 5,81 mois +- 15,4 mois pour les critères de McDonald 2010). Dans cette approche, A.Toubrah tient compte de la lésion symptomatique (ce qui la rend spécifique) et sur son association à au moins un aspect évocateur.

En Mai 2015, le Consortium des centres de sclérose en plaques a émis de nouvelles recommandations de protocoles IRM standardisés pour le diagnostic et le suivi de la SEP [79].

- Un protocole d'IRM encéphalique avec injection de gadolinium est recommandé pour le diagnostic de SEP.

- L'IRM médullaire sera demandée uniquement chez les patients ayant des présentations encéphaliques qui ne remplissent pas au départ les critères de dissémination temporelle et spatiale ou chez qui les symptômes révélateurs indiquent une topographie médullaire.
- Une IRM cérébrale de suivi avec injection de gadolinium est recommandée pour démontrer la dissémination temporelle et l'activité silencieuse de la maladie sous traitement, pour évaluer une aggravation clinique imprévue, pour réévaluer le diagnostic, et pour servir de référence avant l'instauration d'un traitement de fond.
- Une IRM cérébrale de routine doit être considérée chaque 6 mois à 2 ans pour tous les patients ayant une forme rémittente.
- Un protocole simplifié de surveillance de la LEMP propose uniquement une séquence FLAIR et une séquence de diffusion.

Le groupe imagerie de l'OFSEP (Observatoire français de la sclérose en plaques) a également proposé en 2015 un protocole IRM minimal, faisant l'objet d'un consensus national. (Annexe 5)

L'IRM montre des anomalies cérébrales chez 90–95% des patients atteints de SEP et des lésions médullaires sont retrouvées dans 75% des cas, en particulier chez les patients âgés [80].

Le but de l'examen IRM est d'orienter le diagnostic étiologique vers la SEP par l'analyse de la topographie, de la morphologie et du signal des lésions dont certaines caractéristiques sont typiques de la maladie.

**Tableau 16 : Aspects d'imagerie par résonance magnétique (IRM) suggestifs
de pathologie inflammatoire démyélinisante :**

Aspect	<p>Lésions arrondies ou ovalaires, >6mm perpendiculaires au grand axe des ventricules</p> <p>Hypersignal FLAIR et T2, hypo- ou isosignal T1</p> <p>Rehaussement (gadolinium) de certaines lésions (en général des lésions symptomatiques) d'aspect variable : homogène, anneau incomplet, anneau complet, rarement hétérogène</p> <p>Pas ou peu d'œdème ou d'effet de masse</p>
Siège	<p>Les symptômes présentés sont expliqués par une lésion</p> <p>Fosse postérieure : cervelet, pédoncule cérébelleux moyen, plancher du 4^{ème} ventricule, bord externe du pont</p> <p>Moelle épinière : taille < 3 corps vertébraux, < 1/2 section de moelle, lésions asymétriques, surtout région cervicale touchant la substance grise et blanche</p> <p>Corps calleux (bord inférieur)</p> <p>Régions périventriculaires</p> <p>Cortex et région juxtacorticale (fibres en U)</p> <p>En cas de névrite optique aiguë : hypersignal et prise de contraste focal du nerf optique dans 95% des cas</p>

*R. Depaz et al. *Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. La Revue de médecine interne* 34 (2013) 628–635

L'IRM permet également de juger de l'efficacité des traitements. Outre la réduction du taux de poussées et de la progression du handicap, on retient aujourd'hui la stabilité de l'IRM et l'atrophie cérébrale comme marqueurs d'évolution péjorative et, donc de contrôle insuffisant de la maladie. Ainsi, le

concept de NEDA-4 (*No Evidence of Disease Activity*) accorde une place de choix à l'IRM qui n'étudie plus seulement la part inflammatoire de la maladie, mais également son aspect neurodégénératif.

Tableau 17 : Critères d'évolutivité du NEDA-4

Critères d'évolutivité du NEDA-4
-Pas de poussée
-Pas d'aggravation persistante du handicap à 3 mois <ul style="list-style-type: none">• EDSS
-Pas d'activité sur IRM : <ul style="list-style-type: none">• Nouvelle lésion T2 ou augmentation de taille d'une lésion T2.• Lésion prenant le gadolinium.
-Pas de perte de volume cérébral supérieure à 0,4%

*Coustans M., Peureaux D. *Actualités thérapeutiques. La lettre du neurologue* janvier 2015. Suppl. 1 au vol. XIX -n°1-2.

Tous nos patients ont effectué une IRM cérébrale au moment du diagnostic, elles se sont toutes révélées anormales, remplissant les critères de McDonald 2010 chez 58 patients, soit 93,5%. L'injection du produit de contraste a été réalisée chez 28 patients, montrant des lésions actives dans près de la moitié des cas. Une IRM médullaire a été demandée chez 44 patients (71%), conformément aux recommandations. Elle s'est révélée anormale dans la moitié des cas, et a contribué au diagnostic chez 4 patients chez qui l'IRM cérébrale ne remplissait pas initialement les critères IRM de dissémination spatiale de McDonald 2010.

L'IRM cérébrale de suivi n'a été demandée que chez 10 patients, dont 6 après plus de 2 ans de suivi. Depuis 2013 et avec le nouveau concept du NEDA4, une IRM cérébrale est faite au moins une fois par an pour nos patients régulièrement suivis.

2- Potentiels évoqués visuels

Les potentiels évoqués peuvent être utiles dans le diagnostic de la SEP en particulier dans l'identification des lésions infra-cliniques et faciliter ainsi le diagnostic de la dissémination des symptômes dans l'espace. Cependant, l'adoption largement répandue des critères diagnostiques de McDonald 2010 a limité considérablement leur place.

Les PE Visuels (PEV) ne sont pas nécessaires chez les patients ayant une preuve clinique évidente de NO. Par contre ils contribuent énormément au diagnostic devant un antécédent lointain de NO puisqu'ils restent altérés dans 95% des cas. Les retards de latence indiquent la démyélinisation de voies visuelles antérieures.

Dans notre série, les PEV ont été réalisés chez 54 patients soit 87% des cas, ils étaient altérés chez 50 d'entre eux soit 80,6% des cas. 28 de ces patients avec des PEV altérés étaient asymptomatiques au plan visuel.

Tableau 18: Comparaison des résultats des PEV avec les données de la littérature [81-84] :

Etude	Notre série	HMIMV Rabat	CHU Fès	CHU Tlemcen	Ravnborg	Rossini	Schumacher	Fischer
% PEV altérés	80,6%	83,3%	75%	62%	67%	70%	85%	45,1%

3- Ponction lombaire et étude du LCR

La PL avec analyse du LCR n'est plus un examen de routine dans l'investigation de la SEP, sa place dans les critères de McDonald 2010 est limitée aux formes PP.

La synthèse intrathécale d'Ig selon un modèle oligoclonal est l'anomalie immunologique la plus fréquente chez les patients atteints de SEP [85]. Ces anticorps sont produits contre plusieurs antigènes différents. Le modèle des BOC diffère d'un patient à l'autre, mais reste constant durant le cours de la maladie. Cependant, la présence de BOC d'IgG dans le LCR n'est pas spécifique de la SEP et peut être détecté dans d'autres maladies neuroinfectieuses et autoimmunes (Ex. neurosyphilis, maladie de Lyme, Panencéphalite sclérosante subaigüe).

Les BOC sont retrouvées chez 90–95% des patients ayant une SEP cliniquement définie, et la production intrathécale d'IgG est retrouvée chez 70–90% des patients. Cette fréquence varie largement selon les populations d'étude (>90% en Europe et aux Etats-Unis contre 60% en Asie, et 81% au Brésil).

Durant les poussées, l'analyse du LCR peut mettre en évidence l'activité inflammatoire sous forme d'une légère augmentation des GB mononuclées (pléiocytose) avec un compte variant entre 5 à 50 cellules /mm³ dans un tiers des cas de SEP, >15éléments/ μ L dans moins de 5% des cas. Un compte >50 est inhabituel et indique que d'autres diagnostics doivent être exclus. Une élévation légère des taux de protéines est également observée, variant entre 45 et 70 mg/dl, avec élévation du rapport albumine/globuline retrouvé dans 40% des cas [86].

Les résultats de notre série concordent avec ces données de la littérature. La PL s'est révélée anormale dans 69,3% des cas, avec une protéinorachie élevée

(>0,4g/l) dans 19,3% des cas, et une hypercellularité (>5 éléments/mm³) dans 25,8% des cas; un compte >50 éléments/mm³ a été noté chez 1 seul patient.

La synthèse intrathécale d'IgG a été observée chez 38 patients (61,3%).

Dans le cas du SCI, la présence de BOC au LCR peut prédire la conversion vers une SEP cliniquement définie. Dans une étude de *Bosca et al.* [87], 192 patients étaient suivis pendant 3 ans, 60% se sont convertis en SEP définie. 94% de ces patients présentait des BOC au LCR au moment de la première poussée, ce qui signifie que l'association de CIS et de leur présence augmente de 9 fois le risque de conversion en SEP cliniquement définie. *Masjuan et al.* [88] ont démontré que les BOC au LCR avaient 91,4% de sensibilité et 94,1% de spécificité dans la conversion du SCI en SEP, ce qui est supérieur à la prédiction associée aux anomalies cérébrales à l'IRM [89].

VI. Traitement

1- Traitement de la poussée

Toutes les poussées de SEP ne justifient pas un traitement. Les accès de fatigue et les poussées sensibles légères s'améliorent spontanément, tandis que les poussées qui interfèrent avec la mobilité, la sécurité ou l'autonomie (baisse de l'acuité visuelle, déficit moteur ou instabilité à la marche, par exemple) nécessitent un traitement rapide avec recherche et prise en charge des facteurs déclenchants éventuels tels une infection urinaire, une fièvre, ou un désordre métabolique.

-Les fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse à base de Méthylprednisolone restent le traitement de choix des poussées de SEP, le dosage recommandé est de 500 mg à 1g par jour pendant 3 à 5 jours, jusqu'à amélioration

clinique [90]. Il peut être suivi ou non d'une corticothérapie orale à faible dose à base de Prednisone.

-De fortes doses de corticothérapie orale peuvent être également utilisées, elles ont une efficacité équivalente [91].

Les fortes doses de corticoïdes réduisent l'inflammation associée au processus démyélinisant accélérant ainsi la rémission d'une poussée. Toutefois, ils n'ont pas d'effet bénéfique à long terme et n'agissent pas sur la progression de la maladie [92].

-L'ACTH (H.P. Acthar Gel®) est une alternative à la corticothérapie intraveineuse mais son coût est plus élevé. L'effet anti-inflammatoire direct et l'activité immunomodulatrice de l'ACTH ont été récemment prouvés [90,93].

-Pour les patients qui présentent des poussées sévères ne répondant ni à la corticothérapie ni à l'ACTH, différentes alternatives ont été étudiées, incluant la plasmaphérèse, le cyclophosphamide, les immunoglobulines intraveineuses, et le natalizumab [94]. Seule la plasmaphérèse a fait preuve de son efficacité, et figure dans les recommandations de 2011 de l'Académie Américaine de Neurologie [95] dans le traitement des poussées très sévères, en deuxième intention lorsque la corticothérapie est inefficace ou contre-indiquée, et ceci pendant une courte durée.

96,8% de nos patients ont reçu des perfusions de fortes doses de Méthylprednisolone lors des poussées, à raison de 500 mg à 1 g par jour pendant 3 à 5 jours, en fonction de la sévérité de la poussée. Ce traitement a été bien toléré dans 98,4% des cas, avec 1 seul cas de réaction allergique aux fortes doses de corticoïdes, ce qui a justifié la réduction des doses à 240mg/j pendant 8 jours.

2- Traitement de fond

87% de nos patients ont reçu un traitement de fond, ce pourcentage est comparable aux autres séries marocaines (93,3% HMIMV Rabat, et 91,7% CHU Fès).

8 patients de notre série (soit 13%) n'ont reçu aucun traitement de fond.

➤ Interféron bêta:

L'interféron bêta-1b (Betaferon®, Extavia®) est le premier traitement immunomodulateur à avoir fait preuve d'efficacité dans le traitement de la SEP rémittente récurrente (par rapport à l'ancienne stratégie recourant aux immunosuppresseurs). Plusieurs études ont démontré son efficacité dans cette indication ainsi que dans le Syndrome Cliniquement Isolé [96].

Les effets indésirables les plus rapportés incluent asthénie, dépression, syndrome pseudogrippal, hypertonie, cytolysse hépatique, réactions au site d'injection, leucopénie, et myasthénie. Il peut être administré avec des antalgiques et des antipyrétiques pour atténuer le syndrome pseudo-grippal.

L'interféron bêta-1b est administré tous les 2 jours par injection sous-cutanée (SC). La fréquence des administrations a été réduite après mise sur le marché de l'interféron bêta-1a, avec ses 2 présentations : Avonex® (injections intramusculaires hebdomadaires de 30 µg) et Rebif® (44 µg 3 fois par semaine) [97].

Peginterféron bêta-1a (Plegridy®) est un nouveau médicament approuvé par la FDA en Aout 2014 dans le traitement de la forme récurrente de SEP. Il peut être auto-administré par injection sous-cutanée toutes les deux semaines. L'essai ADVANCE incluant plus de 1500 patients atteints de SEP sur une période de 2 ans a montré une réduction significative du taux de poussée annualisé de 36% à un an avec le peginterféron bêta-1a administré chaque deux semaines par rapport au

placebo. Il a réduit également le nombre de nouvelles lésions prenant le contraste au Gadolinium de 86%, ainsi que le nombre de nouvelles lésions hyperintenses T2 de 67% en comparaison avec le placebo [98].

Dans notre série, **69,3%** de nos patients ont reçu au début un traitement de fond à base d'interféron bêta.

➤ Acétate de glatiramère (Copaxone®):

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique approuvé également pour sa réduction de la fréquence des poussées chez les patients ayant une forme RR de la SEP, y compris les patients qui ont présenté un premier épisode clinique avec des lésions IRM compatibles avec une SEP.

Dans un essai en double-aveugle [99] incluant 251 patients ayant une SEP RR, le traitement par acétate de glatiramère 20 mg en sous-cutané en une administration quotidienne a entraîné une réduction de 29% de la fréquence des poussées en 2 ans ; Un suivi ultérieur sur 6 ans a confirmé l'efficacité du glatiramère [100]. Un effet bénéfique sur l'incapacité a été également suggéré mais n'a pas été prouvé. Pour cela, l'acétate de glatiramère n'est pas approuvé pour la diminution de la progression de l'incapacité dans la SEP.

Son mécanisme d'action est inconnu, mais peut théoriquement modifier certains aspects de la réponse immunitaire impliqués dans la pathogenèse de la SEP.

Un nouveau régime d'administration du glatiramère a été approuvé récemment, à raison de 3 injections sous-cutanées par semaine de 40 mg/mL, basé sur les résultats de l'essai GALA (Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration) [101].

Aucun de nos patients n'a bénéficié de ce traitement.

➤ Fingolimod (Gilenya®) :

Le Fingolimod est le premier traitement immunomodulateur oral à obtenir l'AMM en 2011 dans le traitement de la SEP, une facilité d'utilisation par rapport à la première génération de médicaments destinés à lutter contre la SEP qui n'étaient prescrits que par voie injectable.

Tel les autres immunomodulateurs, il permet la réduction de la fréquence des exacerbations cliniques et le ralentissement de l'accumulation de l'incapacité physique [102]. Le dosage recommandé est de 0,5 mg par jour.

Le mécanisme d'action du fingolimod n'est pas entièrement compris, mais il semble fondamentalement différent des autres thérapies de la SEP. Il favorise la séquestration des lymphocytes au sein des ganglions lymphatiques, ce qui permettrait de réduire la migration des lymphocytes vers le système nerveux central.

Le fingolimod peut entraîner un œdème maculaire ainsi que des effets secondaires pulmonaires et cardiaques (bradycardie). Ainsi, tous les patients nécessitent un monitoring d'au moins 6 heures suivant la première dose, avec une surveillance ECG continue et une surveillance horaire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

La diminution du compte de lymphocytes circulants par le fingolimod peut entraîner un risque conséquent d'infection. Une élévation asymptomatique et réversible des enzymes hépatiques peut également se voir. Les autres effets indésirables rapportés incluent céphalées, diarrhée et rachialgies.

Gilenya® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP RR pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à

un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

Ou bien :

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Une de nos patientes a bénéficié de ce traitement pendant 3 mois. Il a été arrêté suite à une lymphopénie à 294 éléments/mm³. Cette même lymphopénie nous a empêchés de l'instaurer chez une autre patiente présentant une forme sévère d'évolution rapide.

➤ Térlflunomide (Aubagio®):

Après le fingolimod, le térlflunomide est la deuxième molécule par voie orale à obtenir l'AMM (en 2012 aux Etats-Unis, en 2013 en Europe) dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de SEP de l'adulte. Il est administré en une prise orale par jour de 14 mg.

Son efficacité a été démontrée à l'occasion de deux essais contrôlés randomisés TEMSO (TErlflunomide MultipleSclerosis Oral) et TOWER (Terlflunomide

Oral in people With relapsing remitting multiple sclerosis): comparé au placebo, Aubagio® réduit le taux de rechute annualisé et la progression du handicap à deux ans. Il n'a pas prouvé de supériorité par rapport à l'interféron bêta-1a [103]; l'étude TENERE, qui compare Aubagio® au Rebif® montre une efficacité et une tolérance équivalente au médicament de référence dans cette indication [104].

Le tériflunomide compte un risque d'hépatotoxicité et de tératogénicité. Les effets indésirables les plus fréquents incluent : céphalées, alopecie, diarrhée, nausée, syndrome grippal, paresthésies et élévation des ALAT. Le tériflunomide prédispose également aux infections (par la diminution du compte des leucocytes qui persiste le long du traitement) et peut augmenter la pression artérielle.

Aubagio® est une alternative à l'interféron bêta et à l'acétate de glatiramère dans le traitement de fond de la SEP-RR. Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont trop limitées pour recommander Aubagio® dans ce groupe de malades.

Ce médicament n'est pas encore disponible au Maroc.

➤ Diméthyle fumarate (Tecfidera®):

Le diméthyle fumarate est un autre traitement oral ayant obtenu l'AMM en 2014 dans les formes RR de la SEP. Son mode d'action est tout à fait nouveau qui consiste à stimuler des voies métaboliques anti-oxydantes. Ce produit se prend 2 fois par jour (matin et soir). La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour.

Son efficacité est vraisemblablement supérieure aux autres immunomodulateurs cités. Deux études randomisées en double aveugle de supériorité versus placebo (DEFINE et CONFIRM [105,106]) ont évalué l'efficacité du

diméthyle fumarate pendant deux ans chez des patients atteints de SEP-RR. Dans les deux études, le diméthyle fumarate a réduit significativement:

- 1) Le pourcentage estimé de patients avec poussées (de 49% DEFINE et 34% CONFIRM),
- 2) le taux annualisé de poussées (de 53% dans l'étude DEFINE et 44% dans l'étude CONFIRM),
- 3) la progression du handicap avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 semaines (de 38% DEFINE, 21% CONFIRM), et
- 4) le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion et le risque d'avoir plus de lésions rehaussant le gadolinium, jusqu'à 80% en comparaison avec le placebo à 2 ans.

Une étude d'extension sur 5 ans des études DEFINE et CONFIRM: l'étude ENDORSE est actuellement en cours (fin de l'étude prévue en juin 2016), elle vise à évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du diméthyle fumarate.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales).

Ce médicament n'est pas encore disponible dans notre pays.

➤ Natalizumab (Tysabri®):

Le natalizumab est un anticorps monoclonal recombinant qui se lie à la sous-unité alpha 4 de l'intégrine humaine, inhibant sa fixation à son récepteur. Le natalizumab est administré en perfusion intraveineuse d'une heure de 300 mg chaque quatre semaines.

Dans une étude randomisée en double-aveugle et contrôlée par Placebo, l'utilisation du natalizumab a réduit le taux des poussées de 68% et la progression du handicap de 42% sur une période de 2 ans [107].

Comme le fingolimod, le natalizumab a une indication d'AMM restreinte aux formes très actives et aux formes sévères d'évolution rapide de SEP-RR.

L'utilisation de Tysabri® a été associée à un risque accru de LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère. Chacun des facteurs de risque indépendants suivants est associé à un risque accru de LEMP :

- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans.
- Traitement immunosuppresseur avant un traitement par Tysabri®.
- La présence d'anticorps contre le virus JC.

Les patients qui présentent les trois facteurs de risque de survenue de LEMP présentent le plus haut risque de survenue de LEMP (soit 9/1000 patients traités).

De ce fait, la mise sur le marché de Tysabri® s'est accompagnée d'un plan de gestion des risques. Aux Etats-Unis, un programme d'encadrement de la distribution de Tysabri®, dit TOUCH (Tysabri® Outreach Unified Commitment to Health) a pour objectif de déterminer de façon précise l'incidence de la LEMP, des infections opportunistes et des décès chez les patients traités par natalizumab. Le plan de gestion de risque européen comprend notamment deux études observationnelles (STRATA et TYGRIS) et un programme de minimisation du risque.

L'indication pour ce traitement a été retenu pour deux de nos patients ; une lymphopénie réelle nous a empêchés de l'instaurer chez le premier alors le deuxième patient l'a refusé malgré plusieurs tentatives d'explication.

➤ Alemtuzumab (Lemtrada®) :

L'alemtuzumab est le deuxième anticorps monoclonal à recevoir en 2013 une AMM européenne après le natalizumab. C'est le 3^{ème} immunosuppresseur indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR), définie par des paramètres cliniques ou IRM. Il est administré par voie intraveineuse en deux fois à un an d'intervalle. La première perfusion s'étale sur 5 jours et la seconde sur 3 jours.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lemtrada® chez des patients atteints de SEP rémittente ont été évaluées au cours des études CAMMS223/323/324 [108-110]. Elles ont démontré une efficacité supérieure de l'alemtuzumab par rapport à l'interféron bêta-1a 44 µg SC. Parmi les patients traités par alemtuzumab, 65% n'ont pas présenté de poussées durant 2 ans, contre 47% chez les patients traités par Rebif®. La fréquence annuelle des poussées diminuait donc chez les patients traités par l'alemtuzumab. Sur le plan fonctionnel, il y avait une amélioration en moyenne de 13% des tests chez 42% des patients traités par alemtuzumab, versus 20 % sous Rebif®.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient des réactions d'intolérance lors des injections intra-veineuses (sous forme de céphalées, éruption cutanée, fièvre, état nauséux). Mais les études sur l'alemtuzumab ont également rapporté des effets secondaires importants, qui sont principalement de nature autoimmune : dysthyroidies en particulier (36%), plus rarement une thrombopénie autoimmune (1%) et maladies rénales auto-immunes (syndrome de Goodpasture).

Ce médicament n'est pas encore disponible au Maroc.

➤ Mitoxantrone (Elsep®) :

La mitoxantrone est un agent immunosuppresseur qui a des indications restreintes aux formes agressives de SEP-RR ou de type secondairement progressives compte tenu du risque d'effets indésirables sévères. Il n'est pas indiqué en traitement de première intention, et il n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques.

L'agressivité est définie par :

- 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM de moins de 3 mois.

Ou

- une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM de moins de 3 mois.

La durée du traitement est limitée à 6 mois (1 perfusion mensuelle) et à une dose totale cumulée de 120mg. Le traitement ne doit pas être ré-administré chez un même patient.

La toxicité, à court et long termes de la mitoxantrone est importante. A court terme, les effets indésirables sont nombreux : neutropénie, aménorrhée parfois persistante, alopécie, nausées, vomissements infections urinaires. Des effets indésirables graves engageant le pronostic vital ont été rapportés : risque d'insuffisance cardiaque et toxicité hématologique avec risque leucémogène dose-dépendant. De ce fait, une surveillance particulière des patients (avant, pendant et 5 ans après l'arrêt du traitement) doit être instaurée lors de son utilisation. Elle repose notamment sur un suivi échocardiographique et hématologique et sur le respect des doses cumulées.

Aucun patient de notre série n'a bénéficié de ce traitement.

➤ Cyclophosphamide, Méthotrexate, Azathioprine, Bolus de MP :

Ces traitements n'ont pas l'AMM dans la SEP.

-Le cyclophosphamide a été largement étudié dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) durant ces trois dernières décennies. La majorité des études ont montré une réponse positive au cyclophosphamide dans le traitement des formes progressives réfractaires avec une tolérance acceptable. Son association à un traitement par interféron bêta semble également efficace et bien tolérée.

Certaines études ont décrit le profil des malades qui tirent le plus de bénéfices en termes d'efficacité et de tolérance du cyclophosphamide, ce sont les patients jeunes, avec une évolution courte de SEP progressive et de SEP très inflammatoire, attestée par les lésions IRM ou par le nombre des poussées [111].

Bien qu'il n'ait pas l'AMM, le cyclophosphamide intraveineux est couramment utilisé dans les formes secondairement progressives (SP) et primitivement progressives (PP). Le régime le plus admis est l'administration mensuelle de 700-800mg/m² pendant 1 an, suivie d'une administration bimensuelle chez les patients répondeurs.

Le cyclophosphamide a des effets sélectifs sur la réponse immunitaire, comme la suppression de l'activité des lymphocytes Th1 « helper » et l'augmentation des réponses des Th2 « helper »; on suppose que ces deux processus sont impliqués dans l'effet bénéfique du cyclophosphamide dans le traitement de la SEP.

Les principaux effets indésirables du cyclophosphamide incluent le cancer de vessie et la toxicité gonadique. Les effets secondaires les plus fréquents sont : alopecie, nausée & vomissements, immunosuppression transitoire, aménorrhée et azoospermie transitoire.

-Pour les formes secondairement progressives actives, l'utilisation de la MP-IV (500 mg/j pendant 3 jours) tous les 2 mois pendant 2 ans peut retarder l'aggravation (niveau de preuve intermédiaire), elle est recommandée par la conférence de consensus de 2001[112].

-L'azathioprine est très utilisée dans le traitement de la SEP comme alternative à l'interféron bêta pour son coût abordable. Une revue de littérature réalisée par *Casetta et al.* (2007) [113] suggère une efficacité sur le nombre de poussées (réduction du risque de poussées de 20% à 1 an, de 23% à 2 ans et de 18% à 3ans), avec un bon rapport bénéfice/risque. Cependant, aucune étude de comparaison avec le médicament de référence pour cette indication n'a été faite.

-Le méthotrexate (7,5 mg *per os*/semaine) peut être proposé dans les formes secondairement progressives, car sa tolérance est bonne, mais il n'a pas été démontré de bénéfice clinique significatif. Une seule étude a montré une certaine efficacité dans le ralentissement de la progression du déficit des extrémités supérieures chez les patients SEP-SP [114].

A ce jour, aucune molécule n'a l'AMM dans le traitement de la SEP-PP.

Dans notre série, 10 patients (15,9%) ont bénéficié initialement d'un traitement par cyclophosphamide +/- Bolus de MP/ 2mois :

- 2 étaient atteints de forme PP.
- 8 avaient une forme RR et ont débuté ce traitement avant 2003 (date de mise sur le marché marocain de l'interféron) ou n'avaient pas de couverture sociale.

Le cyclophosphamide a été arrêté chez deux de nos patients suite à la survenue de lymphopénie et de cytolyse hépatique.

Une seule patiente ayant une forme SEP-RR a été mise sous azathioprine.

3- Thérapeutiques associées [115]

➤ Spasticité :

La kinésithérapie reste la pierre angulaire de la prise en charge de la spasticité. Etirements passifs et postures (au cabinet ou à domicile) sont préconisés pour éviter les rétractions ostéotendineuses. Le renforcement musculaire (répétition des mouvements, utilisation d'un tapis de marche), longtemps déconseillé, a démontré un effet bénéfique général sur les patients. La cryothérapie et la stimulation électrique fonctionnelle sont également des traitements physiques d'appoint intéressants.

La prise en charge médicamenteuse comporte plusieurs options, essentiellement orales qui restent d'une efficacité modérée et d'utilisation limitée en raison de leurs effets indésirables :

-Le baclofène (Lioresal®, par exemple) est le traitement per os le mieux étudié et dont l'efficacité (modérée) est la mieux établie. Sa posologie est adaptée au rapport bénéfice/effets indésirables constaté chez chaque patient. Le renouvellement de cette prescription doit être réévalué régulièrement. En cas de spasticité diffuse et sévère des membres inférieurs, un traitement par baclofène intrathécal peut être proposé. Il permet de délivrer des doses élevées de baclofène sans être limité par les effets indésirables systémiques. La mise en place d'une pompe à baclofène se fait toujours après avoir réalisé des essais préalables (par ponction lombaire).

10% de nos patients ont bénéficié du baclofène pour le traitement de leur spasticité.

-Le dantrolène peut parfois être utile, mais reste prescrit en deuxième intention.

L'amélioration apportée par l'association avec des benzodiazépines, notamment le diazépam (Valium®, par exemple), se fait souvent au prix d'effets indésirables trop importants pour les utiliser plus largement.

Bientôt, un nouvel agent, le Sativex®, sera disponible pour lutter contre la spasticité modérée à sévère. Il a son AMM, mais les négociations sur son prix sont en cours. Cette molécule, dispensée par spray buccal, associe du tétrahydrocannabinol et du cannabidiol. Elle permet, en *add-on therapy*, chez des patients dont l'état est insuffisamment amélioré par les traitements classiques, de diminuer leur spasticité et leurs douleurs.

Parfois, la gabapentine (Neurontin®, par exemple) est également utilisée comme antispastique avec une efficacité intéressante.

Une des plus évidentes modifications récentes dans la prise en charge de la spasticité a été apportée par les injections de toxine botulique (Botox®, par exemple) qui, injectée en intramusculaire dans des muscles cibles choisis, apporte un relâchement du tonus musculaire pendant 3 à 6 mois. Il s'agit d'un traitement focal de la spasticité, avec une dose maximale à ne pas dépasser. En cas de spasticité diffuse et sévère, tous les muscles spastiques ne peuvent être traités, et ceux à injecter doivent être priorisés en fonction des objectifs.

➤ Troubles de la marche et de l'équilibre :

Ces troubles relèvent de différentes pertes de fonctions neurologiques (motricité, spasticité, proprioception, ataxie cérébelleuse, vision).

La rééducation analytique et fonctionnelle reste l'un des axes principaux dans la prise en charge des troubles de la marche sur le long terme sa mise en place doit être précoce et, si possible, réévaluée régulièrement par des médecins rééducateurs

afin d'être adaptée. Cette réévaluation régulière permet également de juger de l'opportunité d'aides techniques adaptées (attelle élastique de releveur du pied, attelle rigide, utilisation d'une canne, d'un appareillage plus étoffé ou d'un fauteuil, par exemple). Enfin la correction des troubles visuels, si elle possible, et la traque des obstacles cachés permettent aussi de limiter les chutes.

La fampridine à libération prolongée (Fampyra®)- molécule bloquant les canaux potassiques et augmentant ainsi la durée et l'amplitude des potentiels d'action- permettrait une amélioration du passage de l'influx nerveux au niveau des axones dont les gaines de myéline sont lésées. Cette molécule peut être prescrite chez les patients SEP présentant un trouble de la marche avec un EDSS entre 4 et 7 et en l'absence de contre-indication (clairance de la créatinine inférieure à 80 ml/mn, troubles du rythme cardiaque, de la conduction sino-auriculaire et/ou auriculo-ventriculaire).

Les études initiales ont montré une amélioration d'au moins 20% de la vitesse de marche, constatée par les patients. Certaines études observationnelles ont pu noter un effet positif sur d'autres domaines comme la qualité de vie ou même la fatigue. Cette prescription nécessite une évaluation de la marche avant l'instauration du traitement (une gélule matin et soir à 12 heures d'intervalle) et 14 jours après (AMM) et sera poursuivie uniquement en cas d'amélioration.

Concernant les troubles de l'équilibre, une auto-rééducation avec certaines consoles de jeux, avec plateforme d'équilibre, encadrée par un kinésithérapeute semble pouvoir apporter un bénéfice fonctionnel.

➤ Troubles urinaires :

La prise en charge de ces troubles relève de consignes hygiéno-diététiques simples comme celles de limiter les apports hydriques à partir de 18-19 heures.

Cette prise en charge sera utilement complétée par les anticholinergiques pour les impériosités et/ou les alphabloquants (Xatral®) pour la dysurie. L'efficacité de ces molécules se fera à l'aide d'un calendrier mictionnel sur 3 jours (horaires, symptômes, volume uriné, fuites, etc.). En cas d'échec de ces traitements, une consultation spécialisée avec bilan urodynamique est recommandée. Celle-ci permettra la mise en place d'un programme thérapeutique adapté (poursuite des traitements, association), d'envisager l'opportunité des auto-sondages ou d'un geste chirurgical.

L'arrivée de la toxine botulique, permettant de rendre atone le détrusor, en combinaison avec les auto-sondages a aussi considérablement amélioré le confort des patients.

La stimulation tibiale postérieure intermittente a récemment fait son apparition dans l'arsenal thérapeutique de ces troubles. Il permet de réduire les impériosités et de diminuer le résidu post-mictionnel. Son utilisation est aisée : 20 minutes de stimulation électrique percutanée, 2 fois par jour, à l'aide de 2 patchs à 10 m l'un au dessus-de l'autre au niveau de la région malléolaire interne.

Le recours chirurgical (neuromodulation sacrée, cystostomie) pourra être envisagé au cas par cas avec comme arrière-pensée la protection du haut appareil urinaire et le confort des patients.

Les troubles sphinctériens ont nécessité le recours aux anticholinergiques (Oxybutynine ou Hydroxyzine) chez 15 patients et à un alfabloquant chez un patient.

➤ Troubles sexuels :

Ces troubles doivent être abordés en consultation, car ils restent peu rapportés spontanément par nos patients.

La prise en charge des troubles de l'érection n'est pas spécifique, les options disponibles incluent les inhibiteurs des phosphodiesterases oraux (Cialis®, Viagra®, par exemple), les injections intracaverneuses de prostaglandine (Edex®), les méthodes mécaniques (pompe, prothèses) en n'oubliant pas de prendre en charge d'autres facteurs aggravants comme les troubles psychologiques ou de la libido associés.

➤ Troubles du transit intestinal :

La première étape de la prise en charge des troubles du transit intestinal consiste à insister sur l'optimisation des habitudes alimentaires (hydratation, fibres).

Les traitements à y associer pourront comporter différents types de laxatifs : les laxatifs osmotiques, attirant l'eau vers la lumière du tube digestif, les laxatifs de lest (non absorbés, non digérés, gonflant au contact de l'eau du bol alimentaire dans la lumière digestive), les laxatifs lubrifiants comme la paraffine ou, enfin, les laxatifs stimulants comme la Prostigmine® (qu'on ne peut utiliser qu'en l'absence d'obstacle digestif). Enfin, l'utilisation de suppositoires, permettant de faciliter l'expulsion des selles, ou de lavements améliore aussi grandement ces symptômes. C'est dans ce domaine qu'est récemment arrivé un dispositif original, le Peristeen®. Il s'agit d'un dispositif d'irrigation trans-anale amenant de l'eau tiède jusque dans le côlon. Ce

système permet ainsi l'évacuation de l'ensemble des matières fécales du rectum, du sigmoïde et du colon descendant au moment choisi par le patient.

La neurostimulation (tibiale postérieure ou sacrée) commence elle aussi à être évaluée avec des résultats intéressants observés chez certains sujets.

➤ Troubles cognitifs :

Une des priorités dans la prise en charge de ce type de plainte est de limiter les facteurs aggravants. Il faut s'attacher au tri et à l'adaptation de molécule déjà prescrites pour d'autres symptômes qui vont potentiellement aggraver ou provoquer des troubles cognitifs (antiépileptiques, anticholinergiques urinaires, coanalgésiques, antalgiques de paliers II et III).

Apprendre à gérer sa fatigue (gestion du repos, prise en compte de la fatigabilité) semble pouvoir limiter, selon certaines équipes, la survenue de ces troubles. Afin d'améliorer cette gêne fonctionnelle, ces dernières années ont vu l'essor de différents types de remédiation/ rééducation cognitive (remédiation en groupe, personnalisée, informatisée, remédiation globale ou centrée sur une fonction). L'ampleur et la rémanence de leur effet, ainsi que leurs champs d'application restent encore à évaluer plus précisément.

Sur le plan médicamenteux, à ce jour, aucune molécule n'a fait la preuve d'une efficacité pertinente dans la prise en charge symptomatique des troubles cognitifs de la SEP.

➤ Troubles de l'humeur :

Au cours de cette pathologie, il existe différentes périodes difficiles : au moment de la démarche diagnostique, de l'annonce du diagnostic, de la crainte de voir survenir une nouvelle poussée ou encore lorsqu'un handicap irréversible va

apparaître. Certaines décisions thérapeutiques peuvent elles aussi être vécues difficilement. Ces mouvements thymiques des prolongent parfois et s'inscrivent dans le cadre des syndromes dépressifs réactionnels ou décompensent un terrain thymiquement fragile. Les prises en charge psychothérapeutiques sont ici d'une grande aide et pourront souvent éviter de « médicaliser » la situation qui ne relève pas de ce type de prise en charge.

Les antidépresseurs (souvent les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) sont utilisés de manière non spécifique dans cette situation. Pouvoir avoir recours à l'aide d'un(e) psychologue ou d'un médecin psychiatre est, dans cette situation, fort utile. Dans notre série, le recours aux antidépresseurs s'est révélé nécessaire chez 15% de nos patients (55,6% tricycliques, 44,4% ISRS).

➤ Fatigue :

Une des premières choses à apprendre aux patients est de savoir identifier la fatigue, de savoir reconnaître les signes avant-coureurs, souvent discrets, afin de l'intégrer au mieux à leur quotidien, d'organiser les temps d'activité et de repos sur la journée, voir sur la semaine.

Le deuxième axe de la prise en charge consiste à favoriser précocement rééducation et activité physique régulière. Celles-ci permettent souvent un entretien voire une amélioration des capacités fonctionnelles, avec des retombées positives sur qualité de vie et la fatigue. Les programmes de rééducation seront ainsi adaptés au profil des différents patients. Ces programmes ne visent pas une performance mais chercheront à améliorer l'endurance des sujets tout en contrôlant l'effort produit. Devant la fréquence du déconditionnement à l'effort des patients atteints de SEP, des programmes de réentraînement peuvent aussi être proposés.

Un des premiers aspects à gérer est de limiter le plus possible les médicaments majorant la fatigue comme, par exemple, certains traitements antiépileptiques, les coanalgésiques, le cyclophosphamide, les interférons B.

La prise en charge médicamenteuse n'est pas toujours très concluante :

L'amantadine (Mantadix®) apporte un bénéfice à court terme sur certains sous-scores des échelles de fatigue sans modifier franchement l'aspect global de celle-ci. Il existe néanmoins des patients répondeurs (entre un quart et un tiers) et les effets indésirables restent peu fréquents (oedèmes, hallucinations, insomnie), ce qui justifie que cette molécule soit souvent essayée.

La L-carnitine (3 à 6 g/j) [Levocarnil®] a aussi été proposée. Son efficacité est inconstante ; cet agent pourrait être bénéfique chez certains patients, notamment ceux sous cyclophosphamide ou sous interféron B. Le modafinil, bien que n'ayant pas ou peu d'effet sur la fatigue, peut avoir un effet « éveillant » chez certains patients. Il n'y a pas d'AMM pour ces molécules.

La fampridine, qui n'a obtenu son AMM que dans les troubles de la marche, a parfois d'autres effets rapportés par les patients répondeurs, une diminution de la fatigabilité motrice et, chez certains, de la sensation de fatigue. Cela peut parfois virer à l'excès avec la survenue d'insomnies comme effet indésirable.

➤ Douleurs :

La prise en charge médicamenteuse de la douleur chez les patients souffrant de SEP n'a pas fait l'objet d'essais randomisés contrôlés. Les thérapeutiques proposées sont donc celles validées pour d'autres types de pathologies neurologiques affectant le système nerveux central (AVC, traumatismes, par exemple). Cette prise en charge comporte essentiellement les co-analgésiques

(antiépileptiques : carbamazépine, gabapentine, prégabaline, lamotrigine ; antidépresseurs ; tricycliques, venlafaxine). Certains proposent, en cas d'échec (efficacité ou tolérance) d'un premier traitement, d'en changer pour un autre de la liste ou des associations à plus faibles doses des 2 familles de coanalgésiques, voire une association à des antalgiques de palier II ou III. On se méfiera des effets collatéraux (asthénie, somnolence, troubles cognitifs) liés à l'ensemble de ces prescriptions. Concernant les nouveaux traitements symptomatiques de la SEP, les dérivés du cannabis semblent pouvoir apporter un effet antalgique intéressant.

Cette prise en charge médicamenteuse, souvent insuffisamment efficace ou insuffisamment tolérée, pourra être associée ou suppléée par des prises en charge non médicamenteuses de la plainte algique (hypnose, sophrologie, kinésithérapie, neurostimulation électrique transcutanée [TENS], psychothérapie).

Dans notre série, 19% des patients bénéficiaient d'un traitement de la douleur à base de carbamazépine.

Tableau 19: Comparaison des différents moyens thérapeutiques avec d'autres séries marocaines.

Moyens thérapeutiques	Notre Série	CHU Fès	HMIMV Rabat
Traitement des poussées	98,4%	84,72%	100%
Traitement de fond :			
• Interféron	69,3%	13,89%	95,31%
• Immunosuppresseurs	17,7%	12	4,69%
• Bolus mensuel de MP	-	49	-
Traitement symptomatique :			
• Carbamazépine	19% (12)	1	-
• Bêtabloquants	19% (12)	4	-
• Antispastique	10% (6)	5	-
• Anticholinergique	24% (15)	4	-
• Alphabloquant	2% (1)	1	-
• Antidépresseur	15% (9)	3	-
• Anxiolytique	13% (8)	-	-
• Neuroleptique	3% (2)	1	-
• Autre(s)	31% (19)	15	-

VII. Perspectives

La SEP est l'une des pathologies neurologiques les mieux étudiées. Elle fait l'objet d'une recherche active dans plusieurs directions :

- La recherche des causes et facteurs déclenchants piétine encore; Les facteurs environnementaux déjà identifiés (Tabac, sel, vitamine D) restent bien peu spécifiques. Les études d'association pan-génomique ont pointé de multiples gènes de susceptibilité, mais chacun ayant une contribution minime, il n'y a pas encore d'exemple de transmission mendélienne de la SEP en lien avec une mutation.
- Les biologistes évaluent de nombreux biomarqueurs : Chitinases, auto-anticorps potentiellement pathogènes ou encore certains micro-ARN impliqués dans la régulation d'expression de gènes cibles.
- Les travaux en IRM se poursuivent dans le sens de l'amélioration du diagnostic précoce et du pronostic, de l'identification de marqueurs de progression de la maladie, de la compréhension physiopathologique et des corrélations avec la clinique.
- Le traitement des poussées s'ouvre à l'ambulatoire avec la non-infériorité de l'administration orale de hautes doses de méthylprednisolone.
- Dans le traitement de fond de la SEP, des agents supplémentaires administrés par voie orale sont en cours de développement :
 - laquinimod et cladribine [116,117].
 - daclizumab (anticorps anti-CD25) [118] et l'ocrelizumab (anticorps anti-CD20) [119].

Un patch transdermique délivrant un mélange de 3 peptides de la myéline (MBP85–99, PLP139–151, & MOG35–55) est également en cours de développement [120].

- Les efforts sont également réorientés vers la compréhension et le traitement des formes progressives.
- Il n'y a pas encore de résultat concret mais des perspectives sont ouvertes par l'instauration des premiers essais de remyélinisation.

CONCLUSION

La SEP est une pathologie évolutive incurable qui diminue considérablement la qualité de vie des patients et constitue une charge économique lourde pour les individus touchés, les systèmes de soin et la société dans son ensemble.

Le SCI est le premier épisode clinique identifiable dans la SEP, et devrait être traité comme première manifestation de la maladie. De façon similaire, le SRI est associé à un risque élevé d'évolution vers un SCI/SEP et devrait par conséquent faire l'objet d'un suivi étroit.

L'utilisation de l'IRM a profité au délai thérapeutique, permettant aux cliniciens un diagnostic rapide, et l'opportunité d'un traitement précoce dans le cours évolutif de cette maladie débilante. En outre, l'amélioration de notre compréhension des mécanismes immunologiques impliqués dans la pathogenèse de la SEP a ouvert la voie à des immunothérapies ciblées qui ont étendu l'arsenal des praticiens avec une complexité thérapeutique additionnelle, liée à la sécurité de ces médicaments et imposant une vigilance particulière.

Notre travail souligne les principales caractéristiques de la SEP, sa prise en charge diagnostique et thérapeutique dans notre service.

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION: La SEP est une maladie démyélinisante chronique du SNC, elle constitue la première cause de l'handicap moteur non traumatique chez le sujet jeune en occident. C'est l'une des pathologies neurologiques les mieux étudiées sur le plan épidémiologique.

OBJECTIF : Evaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des malades atteints de SEP.

PATIENTS ET METHODES: Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers de 62 cas de SEP colligés au service de neurologie de l'HMMI de Meknès durant une période de 16 ans, et nous avons comparé ces résultats avec les données de la littérature.

RESULTATS : Dans cette série, les femmes étaient plus représentées que les hommes (SR=2,3), la tranche d'âge entre 20 et 50 ans était prédominante (82,3%). 93,6% des patients bénéficiaient de couverture sociale. Le délai moyen avant la première consultation était de 2,3 ans. Les symptômes inauguraux étaient principalement moteurs (50%), visuels (40%) et sensitifs (34%). La forme RR prédominait au moment du diagnostic (97%), qui s'est fait dans 58% des cas à l'aide des examens complémentaires. L'IRM réalisée chez tous les patients a permis de retenir le diagnostic de SEP selon les critères de McDonald 2010 dans 93,5% des cas. 87% des patients ont bénéficié initialement d'un traitement de fond dont 69,3% à base d'interféron et 17,7% à base d'immunosuppresseurs. La durée moyenne de suivi était de 5 ans, 18% des patients sont passés à une forme SP avec un délai moyen de passage vers la progressivité de 11,5 ans.

CONCLUSION : Nos résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues de la SEP (l'âge jeune de début, la prédominance féminine, la prépondérance des troubles moteurs, visuels et sensitifs

et des formes RR). Le pourcentage élevé des patients ayant une couverture sociale a permis une meilleure prise en charge thérapeutique.

Abstract

BACKGROUND: MS is a chronic demyelinating disease of the CNS, and is the first cause of non-traumatic motor disability among young subjects in Occident. MS is one of the most studied neurological conditions in regard to its epidemiological aspects.

OBJECTIVE: To study epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic aspects, along with the particularities of MS evolution among our patients.

METHODS: We analyzed retrospectively the files of 62 cases of MS, collected in the neurology department of the Military hospital Moulay Ismail in Meknes over 16 years, and compared the results to data from the literature.

RESULTS: Females were more represented than males (SR=2,3), ages between 20 and 50 years were widely found (82,3%). 93,6% of patients had a social security. The mean delay of consultation was 4 years. The main inaugural symptoms were motor (50%), visual (40%) and sensory (34%). The relapsing remitting form prevailed with 97% at the time of the diagnosis, which required complementary investigations in 58% of cases. MRI was carried out in all cases, fulfilling the diagnostic criteria of McDonald 2010 in 93,5% of cases.

In all these patients, 87% received initially a Disease Modifying Therapy (69,3% with interferon and 17,7% with immunosuppressants). After an average follow up of 5 years, 18% of patients developed a secondary progressive form of MS with a 11,5 years average delay in the SP-MS onset.

CONCLUSION: Our results were broadly consistent with the data from the literature and with the epidemiological characteristics of the disease (young age at onset; female predominance; motor, visual and sensory disorders prominence; RR-MS as the most common form). The large security and healthcare coverage of our patients allowed a better therapeutic management.

ملخص

مقدمة:

التصلب اللويحي مرض مزمن يصيب الجهاز العصبي المركزي، و يشكل السبب الأول للإعاقة الحركية غير الناتجة عن الحوادث لدى الشاب في الغرب. و يعد من بين الأمراض العصبية الأكثر دراسة على المستوى الوبائي.

هدف الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم المميزات الوبائية والسريرية، النتائج الاشعاعية والمخبرية، والخصائص العلاجية و التطورية للمرضى المصابين بالتصلب اللويحي بمصلحتنا.

الادوات والمنهجية:

قمنا بدراسة استيعادية لملفات 62 حالة للتصلب اللويحي، جمعت بمصلحة أمراض الجهاز العصبي بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس خلال مدة 16 سنة، و قارنا النتائج المحصل عليها مع ما هو وارد في الدراسات المنشورة مسبقا.

النتائج:

الإناث أكثر تمثيلا من الذكور في هذه السلسلة (نسبة الجنس 2,3)، و يبلغ متوسط سن ظهور المرض 34 سنة. 93,6 % من المرضى مستفيدون من التغطية الصحية. الأعراض الأولى للمرض تعرف هيمنة القصور الحركي بنسبة 50% و الاضطرابات البصرية 40% والحسية 34%. و يظهر أن الشكل التطوري المهيمن هو التصلب اللويحي المتعدد المتردد بنسبة 97% عند التشخيص الذي اعتمد في 58% من الحالات على نتائج الفحوصات المساعدة. و قد شكل التصوير بالرنين المغناطيسي الوسيلة الأهم للتشخيص حيث استجاب لمعايير التشخيص في 93,5% من الحالات. استفاد 87% من المرضى من ادوية لتعديل مسار المرض في بدايته (باعتماد أنتيرفيرون في 69,3% وادوية مثبطة للمناعة في 17,7%). . يبلغ متوسط مدة تتبع المرضى 5 سنوات سجلت خلالها 18% حالة تصلب لويحي متصاعد ثانوي، و قدر معدل التحول الى هذا الشكل التطوري ب 11 سنة ونصف .

خلاصة:

لقد كانت النتائج المحصل عليها مطابقة عموما للدراسات التي اهتمت بهذا المرض و لمميزاته المعروفة (السن المبكر لظهوره، الهيمنة الأنثوية للمرضى، هيمنة الأعراض الحركية و البصرية و الحسية و الأشكال التطورية المتعددة المترددة). و قد مكنت نسبة التغطية الصحية الواسعة لدى المرضى من رفع مستوى التكفل العلاجي.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kurtzke JF. Medical facilities and the prevalence of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1965; 41: 561–79.
2. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 110–36.
3. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part two. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 137–57.
4. National Multiple Sclerosis Society. About MS: what we know about MS. <http://www.nationalmssociety.org/about-multiplesclerosis/what-we-know-about-ms/index.aspx>.
5. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5): 520–532.
6. Agnès Fromont. Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France. Thèse en médecine N° 490 Bourgogne 2012.
7. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010 mars;(9(5):A): p. 387–94.
8. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. “Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States.” *Mult Scler*. 2009 May;15(5):627–31.
9. Kamli Abderrahim. La sclérose en plaques. Thèse en médecine Fès 2009.
10. Abbad Fayçal. Epidémiologie clinique de la sclérose en plaques en milieu hospitalier. Thèse en médecine N° 168 Rabat 2012.
11. Laajouri Siham. Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaques à propos de 70 cas. Thèse en médecine N°118 Rabat 2014.
12. Aniba K, Louhab N, Hamdi J, Kissani N. (2004). Profile of multiple sclerosis in South Morocco. *Eur Neurol*, 11(Suppl.2): 183–331. EFNS P2316

13. Ben Hamida M. (1977). La sclérose en plaques en Tunisie : Étude clinique de 100 observations. *Rev Neurol*, 133(2) : 109–117.
14. Bedrane Barka Zahira. Prévalence, formes cliniques, évolution, et traitement de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat en sciences médicales; 2013.
15. Ferradji Amel. Etude descriptive rétrospective d'une population de patients avec une sclérose en plaques suivis en consultation multidisciplinaire: l'expérience de la Pitié Salpêtrière. Thèse en médecine ; Paris 2012.
16. Confavreux C, Aimard G, Devic M. (1980b). Evolution et pronostic de la sclérose en plaques. *Rev Prat*, 30 : 2089–96.
17. Bernet–Bernady P, Preux PM, Preux C, Dumas M, Vallat JM, Couratier P. Etude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS. *Rev Neurol* (Paris). 2000 Jan ; 156 (1) : 41–6.
18. Coustans M, Le Duff F, Brunet P, Le page E, Chaperon J, Edan G. Facteurs pronostiques de la sclérose en plaques : résultats d'une étude de 1243 patients de la clinique de la sclérose en plaques à Rennes. *Rev Neurol*. 2000 ; 156 (suppl :1) : S 50.
19. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777–80.
20. Orton SM, Herrera BM, Yee IM et al. Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006;5:932–6.
21. Palacios N, Alonso A, Brønnum–Hansen H, Ascherio A. Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Ann. Epidemiol.* 21(7), 536–542 (2011).

22. Ammar N, Gouider-Khouja.N, Hentati.F. Étude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie. *rev neurol.* 2009;(162): p. 6-7.
23. Yamout.B , Barada.W, Tohme.RA, Mehio-Sibai.A, Khalifeh.R, El Hajj.T. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. *Journal of the Neurological Sciences.* 2008;(270): p. 88-93.
24. Deleu.D,Mir.D, Al Tabouki.A,Mesraoua.R,Mesraoua.B et al. Prevalence, demographics and clinical characteristics of multiple sclerosis in Qatar. *Mult Scler* September 11, 2012: 13 5 245851 2459291.
25. El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol.* 2006 Sep;253(9):1210-6.
26. Inshasi J, Thakre M. Prevalence of multiple sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. *Int J Neurosci.* 2011 Jul;121(7):393-8..
27. Gourraud P., Harbo H., Hauser S., Baranzini S. (2012) The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev* 248: 87-103
28. Sawcer, S, Franklin, RJM, and Ban, M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 700-709
29. Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991;38: 1-15.
30. Patsopoulos NA, Esposito F, Reischl J, et al, and the Bayer Pharma MS Genetics Working Group, the Steering Committees of Studies Evaluating IFN β -1b and a CCR1-Antagonist, the ANZgene Consortium, the GeneMSA, and the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol* 2011; 70: 897-912.

31. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, et al, and the Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor alpha chain (*IL7R*) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007; 39: 1083–91.
32. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;199(7):971–979.
33. Gourraud, P.A., Harbo, H.F., Hauser, S.L., Baranzini, S.E. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunological Reviews.* 2012;248:87–103.
34. Ouadghiri S, El Alaoui K, Brick C, Ait Benhadou E, Benseffaj N, Atouf O, Benomar A, Yahyaoui M, Essakalli M. Sclérose en plaques et profil HLA au Maroc. *WCN.* 2011;(136).
35. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H. et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38:444–451.
36. Araqi Houssaini A, Manaf S, Oumari S, Elotmani H, El Moutawakil B, Rafai M.A, Slassi I. Multiple sclerosis and hypovitaminosis D in Morocco. *WCN.* 2011;(33).
37. Hanwell HE, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(2):202–12.
38. Sadovnik AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: Agecorrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology.* 1988;(38): p. 990– 991.
39. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton N and al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain.* 1996;(119): p. 449–455.
40. Dorman JS, Steenkiste AR, Burke JP, Songini M. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: together at last. *Diabetes Care.* 2003;26:3192–3193.

41. Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet*. 2002;359:1461–1465.
42. Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfart J, Koch–Henriksen N, Melbye M, Hjalgrim H. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population–based cohort study. *Archives of Neurology* 2006;63:1001–1004.
43. Bechtold S, Blaschek A, Raile K, Dost A, Freiberg C, Askenas M, Fröhlich–Reiterer E, Molz E, Holl RW. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database. *Diabetes Care*. 2014;37(1):96–101.
44. Libbey JE, Fujinami RS. Potential triggers of MS. *Results Probl Cell Differ* 2010;51:21–42.
45. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 61(2), 85–89 (2007).
46. Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol* 2014;33(4):266–83.
47. Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7) 872– 877
48. Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., Vollmer, T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009;72:117–124.
49. Handel, A.E., Williamson, A.J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G. and Ramagopalan, S.V. (2011) Smoking and multiple sclerosis: an updated metaanalysis. PLoS ONE, e16149.

50. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 66(7), 858–864 (2009).
51. Hedstrom AK, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 2011;134:653–664.
52. Lee SS, Sohn EH, Nam SW. Preliminary studies on the clinical features of multiple sclerosis in Korea. *J Clin Neurol.* 2006 Dec;2(4):231–7.
53. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006 ; 129 (Pt 3) : 584–94.
54. Roodhooft JM. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2009. 65–8.
55. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991 Dec. 109(12):1673–8.
56. Barton JJ, Cox TA. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:262.
57. Humm AM, Beer S, Kool J, et al. Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:2493.
58. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:308.
59. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 63:919.
60. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Diez-Tejedor E. Pain in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms, types and treatment. *Rev Neurol* 2010;50(2):101–8.

61. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*. 2010 Aug. 33(8):1061–7.
62. Jongen PJ1, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*. 2012 Apr;103(2):73–96.
63. Brochet B, Deloire MS, Bonnet M et al. Should SDMT substitute for PASAT in MSFC ? A 5–year longitudinal study. *Mult Scler* 2008;14(9):1242–9.
64. Ruet A, Deloire MS, Charré–Morin J et al. A new computerized cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(12):1665–72.
65. Langdon DW, Amato MP, Boringa J et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18(6):891–8.
66. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M et al. BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(1):51–62.
67. Lublin, F.D., Reingold, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46:907–911.
68. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JS, et al . Defining *the* clinical course *of* multiple sclerosis: *the* 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278–286.
69. Odenthal C1, Coulthard A2. The prognostic utility of MRI in clinically isolated syndrome: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):425–31.
70. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta–1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis: CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898–904

71. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800–805
72. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011;76:686–692
73. Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77:1896–1899
74. Confavreux C, Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006;56:1313–20.
75. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423–47.
76. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
77. Granella F, Senesi C, Pelagatti F et al. Impact of McDonald 2010 criteria on multiple sclerosis early diagnosis. A retrospective study. ECTRIMS 2013 (Poster 249).
78. A. Tourbah, N. Caucheteux, M. Genevray et al. Multiple sclerosis diagnosis at the first MRI: is there still space for temporal dissemination? ECTRIMS 2013 (Poster 726).
79. 2015 Revised CMSC MRI Protocol and Guidelines. CMSC website.
c.ymcdn.com/sites/www.msca.org/resource/collection/9C5F19B9-3489-48B0-A54B-623A1ECEE07B/MRIprotocol2015.pdf.

80. Agosta F, Absinta M, Sormani MP, et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study. *Brain*. Aug 2007;130:2211–9.
81. Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, Larsson H, Sorensen PS. The diagnosis reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*. 1992 Jul; 42 (7): 1296–301.
82. Rossini PM, Zarola F, Floris R, Aernardi G, Perretti A, Pelosi L, Caruso G, Caramia MD. Sensory (VEP,BAEP,SEP) and motor-evoked potentials, liquora and magnetic resonance findings in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1989;29 (1): 41–7.
83. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RE et al. Problems of experimental trials in multiple sclerosis: report by a panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1965; 122: 552–68.
84. Fischer C, Mauguier F, Ibanez V, Courjon J. Visual; early auditory and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases). *Rev Neurol*. 1986;142:517–23.
85. J, Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: From pathogenesis to treatment. *J Neuroimmunol* 2006; 180:3–8.
86. Matas SL1, Glehn Fv, Fernandes GB, Soares CA. Cerebrospinal fluid analysis in the context of CNS demyelinating diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):685–8.
87. Boscá I, Magraner MJ, Coret F, et al. The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol* 2010;226:143–146.
88. Masjuan J, Alvarez-Cermero JC, Garcia-Barragan N, et al. Clinically isolated syndrome, a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006;66:576–579.

89. Tintoré M, Rovira A, Rio J. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 2008;70:1079–1083. 20.
90. Citterio, A, La Mantia, L, Ciucci, G et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 4 (CD001331.)
91. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Jun 26. PMID: 26135706.
92. Sloka, J.S., Stefanelli, M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005;11:425–432.
93. Berkovich R, Agius MA. Mechanisms of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014 Mar;7(2):83–96.
94. Bevan C, Gelfand JM. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2015 Apr;17(4):345.
95. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011 Jan 18. 76(3):294–300.
96. Plosker GL. Interferon- β -1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2011 Jan;25(1):67–88.
97. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996 Mar. 39(3):285–94.

98. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing–remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double–blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul. 13(7):657–65.
99. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing–remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double–blind placebo–controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul. 45(7):1268–76.
100. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler*. 2000 Aug. 6(4):255–66.
101. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun. 73(6):705–13.
102. Chun J, Brinkmann V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med*. 2011 Sep. 12(64):213–28.
103. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6. 365(14):1293–303.
104. A study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta–1a in patients with relapsing multiple sclerosis (TENERE). 4th Cooperative Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC)/Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). June 2, 2012 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00883337).

105. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20. 367(12):1098-107.
106. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20. 367(12):1087-97.
107. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2. 354(9):899-910.
108. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24. 380(9856):1819-28.
109. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24. 380(9856):1829-39.
110. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012 Apr 3. 78(14):1069-78.
111. Awad A, Stuve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord* (2009) 2(6) 357-368.

112. ANAES. Conférence de consensus sur la SEP, organisée par la fédération Française de Neurologie. *Rev Neuro* (Paris). 2001 Sep ; 157 (8-9, pt 2) : 902-1192.
113. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003982.
114. Gray OM1, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Aug;12(4):507-10.
115. Olivier Casz, Adélaïde Marquer. Prise en charge symptomatique de la SEP. *La Lettre du Neurologue* Supplément 1 au n°6, Juin 2015.
116. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011 Nov. 10(11):1026-34.
117. Multiple Sclerosis Association of America (MSAA). MS Research Update. Available at http://mymsaa.org/PDFs/MSAA_Research_Update_2013.pdf.
118. Bielekova B, Richert N, Herman ML, et al. Intrathecal effects of daclizumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Nov 22. 77(21):1877-86.
119. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19. 378(9805):1779-87.
120. Walczak A, Siger M, Ciach A, Szczepanik M, Selmaj K. Transdermal application of myelin peptides in multiple sclerosis treatment. *JAMA Neurol*. 2013 Jul 1. 1-6.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de Mc Donald 2010

Critères diagnostiques de McDonald 2010			
Poussées	Localisations	Conditions requises pour le diagnostic	
2 ou plus	2 ou plus	Aucune nécessaire	
2 ou plus	1	Dissémination dans l'espace	<ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans l'espace ou • Attendre une seconde poussée de localisation différente de la 1ère
1	2 ou plus	Dissémination dans le temps	<ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans le temps ou • Seconde poussée
1	1 (forme monosymptomatique, CIS)	Dissémination dans l'espace ET Dissémination dans le temps	<ul style="list-style-type: none"> • Critères IRM de dissémination dans l'espace et dans le temps : ou • Seconde poussée de localisation différente de la 1ère
0	1 Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP (SEP-PP)	Dissémination dans l'espace ET Dissémination dans le temps	<p>Un an de progression de la maladie ET 2 ou plus des 3 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dissémination dans l'espace sur IRM cérébrale (<i>≥ 1 lésion hyperT2 periventriculaire, juxtacorticale ou infratentorielle</i>) • Dissémination dans l'espace sur IRM médullaire (<i>≥ 2 lésions hyperT2 médullaires</i>) • LCR positif (<i>bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé</i>)

Critères IRM de dissémination spatiale & temporelle

Dissémination spatiale	Dissémination temporelle
<p>≥ 1 lésion T2 dans au moins deux des quatre territoires du SNC considérés comme caractéristiques de SEP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Juxtacortical - Périventriculaire - Sous-tentorial - Médullaire* <p>* : En cas de syndrome médullaire ou du tronc cérébral, les lésions symptomatiques sont exclues des critères diagnostiques et ne participent pas au compte des lésions.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Une nouvelle lésion en T2 et/ou une lésion prenant le gadolinium sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM initiale. - La présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées et non-rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment.

Référence:

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.

Annexe 2 : Fiche d'exploitation de la SEP

Nom : **Prénom :** **Dossier N° :** **Age :** **Sexe :**

Etat civil : **Origine :** **Ville de résidence :**

Couverture sociale : Mutuelle FAR , CNOPS , CNSS , Autre , Rien

Antécédents :

Médicaux : HTA , Tuberculose , Vaccination , Asthme , Diabète , Aphtose
Affection auto-immune , infection

Chirurgicaux :

Consanguinité des parents : Cas similaire :

Signes révélateurs :

- Mode d'installation : aigu , subaigu , Progressif
- Déficit moteur :
- Troubles sensitifs :
- Troubles de l'équilibre : Vertige , Instabilité de la marche
- Signes visuels : BAV , Flou , Diplopie
- Troubles urinaires : Impériosité , Incontinence , Rétention
- Troubles génitaux : Impuissance
- Troubles de l'humeur : Dépression , Euphorie
- Détérioration intellectuelle
- Troubles paroxystiques : Névralgie , Crises épileptiques ,

Regroupement symptomatique : Monosyptomatique , Multisynptomatique

Evolution : RR , PP , SP

Intervalle entre poussées : P₁P₂: P₂P₃: P₃P₄:

Examen a l'admission :

- Syndrome Cérébelleux , Syndrome cordonal postérieur
- Syndrome du Tronc cérébral , NORB , Troubles cognitifs
- Troubles de l'humeur
- Syndrome pyramidal : Monoplégie , Paraplégie , Hémiplégie
- EDSS :

IRM Cérébrale :

- Date :
- HS périventriculaires , HS du CSO , HS du C.C
- HS juxta-corticaux , HS du lobe temporal , HS de la FCP
- Prise de contraste , Atrophie du CC , Atrophie corticale
- Trous noirs

IRM médullaire :

- HS cervical , HS dorsal

Critères de McDonald 2010:

LCR : Cytologie : , Chimie : , EPP :

PEV : Latence P 100 allongée : Amplitude diminuée :

Diagnostic :

SEP définie cliniquement : , A l'aide des examens complémentaires :

Forme clinique : RR , PP , SP

Traitement :

- Bolus de solumédrol :
- Traitement de fond : date :
 - Avonex , Rebif , Betaferon , Imurel
 - Endoxan , Méthotrexate
 - Solumédrol tous les deux mois
 - Durée de suivi :
- Traitement Symptomatique :
 - Carbamazépine : β boquants : Oxybutyline : Autre(s) :.....

Contrôle :

- EDSS : à 2 ans : à 4 ans : à 6 ans :
- Dernier examen neuro :
- IRM de contrôle :
 - date : , évolution des HS : , de l'atrophie
- Durée du traitement de fond :
- Changement du traitement de fond : arrêt : switch
- Forme clinique aprèsannées d'évolution
RR , PP , SP délai pour atteindre la progressivité.....

Annexe 3 : Échelle de cotation du handicap ou Expanded Disability Status Scale (EDSS)

0 : examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).

1.0 : pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).

1.5 : pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).

2.0 : handicap minimal d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).

2.5 : handicap minimal dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).

3.0 : handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1) ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.

3.5 : pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2.

4.0 : pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout douze heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.

4.5 : déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.

5.0 : déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours.

(Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).

5.5 : déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.

6.0 : aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.

6.5 : aide permanente et bilatérale (cane, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter.

7.0 : ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins douze heures par jour.

7.5 : incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.

8.0 : essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.

8.5 : confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.

9.0 : patient grabataire ; peut communiquer et manger.

9.5 : patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.

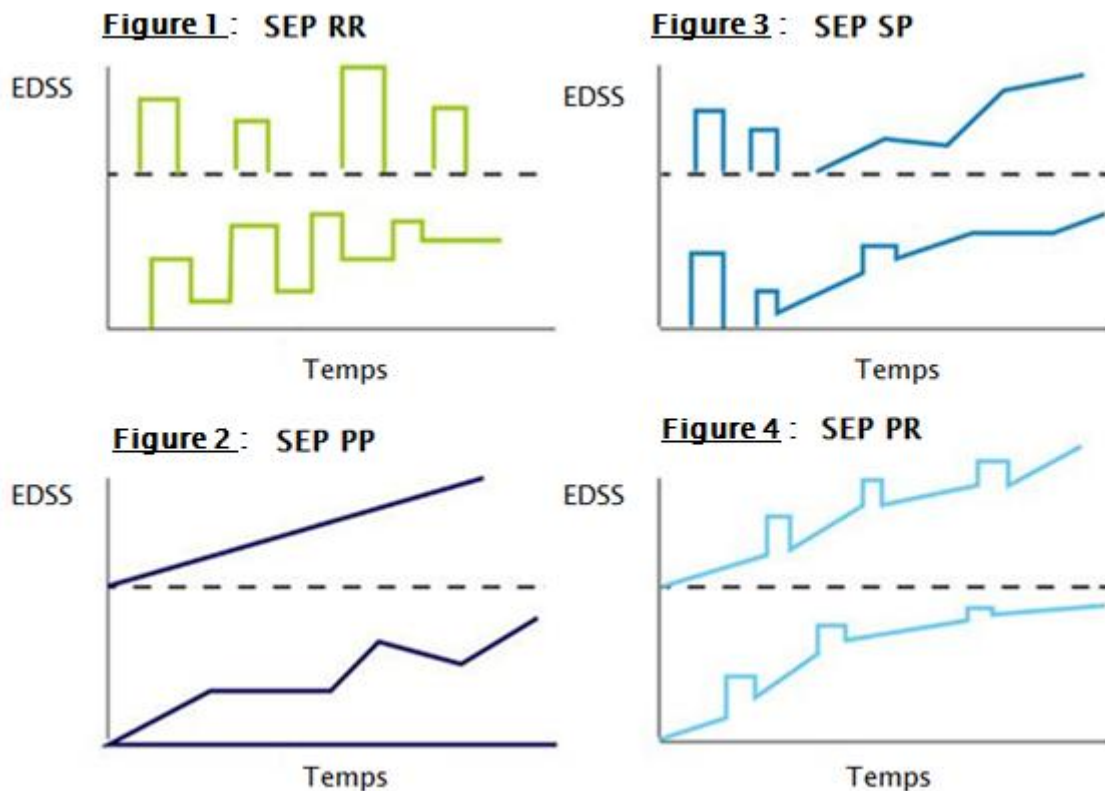
10.0 : décès lié à la SEP.

Référence:

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

Annexe 4 : Classification de Lublin & Reingold 1996 [66]

- SEP récurrente-rémittente (SEP RR) : Caractérisée par des attaques aiguës clairement définies suivies de récupération complète ; ou de séquelles avec déficit résiduel. Les périodes séparant les poussées ne montrent pas de progression de la maladie. (Figure 1)
- SEP primaire progressive ou progressive d'emblée (SEP PP) : Caractérisée par la progression du handicap depuis le début de la maladie, sans plateau ni rémission ; ou avec des plateaux occasionnels et des améliorations temporaires mineures. (Figure 2)
- SEP secondairement progressive (SEP SP) : Commence par une évolution initiale récurrente-rémittente, suivie d'une progression à un taux variable qui peut aussi inclure des poussées occasionnelles et des rémissions mineures. (Figure 3)
- SEP progressive-récurrente (SEP PR) : Progression depuis le début de la maladie, mais avec des poussées aiguës clairement définies avec ou sans récupération complète. (Figure 4)



Annexe 5 : Protocole IRM OFSEP 2015

Caractéristiques de l'IRM :

- Champ magnétique : 1,5 ou 3 Tesla
- Antennes multicanaux possibles
- Imagerie parallèle possible, dans la limite de facteur ≤ 2 .

Séquences à réaliser :

<u>Protocole IRM du cerveau</u> (minimum tous les 3 ans) Axiales en bi-calleux	<u>Protocole IRM de la moelle</u> (minimum tous les 6 ans) Moelle entière en 2 paliers
Recommandé	Recommandé
-3D T1 sans injection de Gadolinium -Axial DWI avec carte ADC -Axial 2D TSE T2/DP ou 3D T2 →Injection de Gadolinium (0,1 mmol/kg) -3D FLAIR (ou 2D FLAIR axiale si la 3D FLAIR n'est pas disponible sur la machine) [C4 - avec reconstruction) -3D T1 avec injection de Gadolinium	-Sagittal T2 -Sagittal T1 avec injection de gadolinium (recommandé pour un premier diagnostic)
Optionnel	Optionnel
-DTI ≥ 15 directions (pour remplacer le DWI) -2D T2 EG (recommandé pour un premier diagnostic)	<i>En cas de présence de lésion</i> -Axial T2 gradient d'écho -Axial T1 (avec injection de gadolinium) -Sagittal STIR

Référence :

Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V; Imaging Working Group of the "Observatoire français de la sclérose en plaques" (OFSEP). OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol.* 2015;42(3):133-140.