



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 19

LA SCLEROSE EN PLAQUES ET PLACE DE L'ETUDE DU LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Mariah Lynn HANTOUT (Epouse ALAMI)

Née le 12 Mars 1991 à Tétouan

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Sclérose en plaques; Liquide céphalorachidien; Index IgG;
Quotient albumine; Synthèse intrathécale des IgG

Membres du Jury :

Madame Maria BENABDEJLIL

Professeur de Neurologie

Madame Sanae BOUHSAIN

Professeur de Biochimie

Madame Samira EL MACHTANI

Professeur de Biochimie

Monsieur Moncef RABHI

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne ***Directeur ERSSM***
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

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

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

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

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

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*** Enseignants Militaires**

DEDICACES



**Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de
voir ce jour tant attendu.**

**Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots
qu'il faut... tous les mots ne sauraient exprimer
ma gratitude, mon respect, mon amour et ma
reconnaissance ...**

C'est ainsi que je dédie cet humble manuscrit

À ma très chère mère,

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire sans jamais te plaindre.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu m'as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.

Parce que tu es la raison de mon parcours, c'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Je t'aime mami.

À mon cher mari Moulay Driss ALAMI,

À la personne qui m'a tout donné sans compter, au merveilleux mari et le plus doux des papas.

Sans toi je ne suis rien, et ma vie n'aura aucun goût.

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et d'affection.

Ton aide, ta générosité, ton soutien et ta bienveillance ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.

J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.

Je t'aime mon amour

À mon fils Jayden Leith ALAMI,

Toi mon grand amour

Mon grand bonheur

Ma source de motivation

Mon plus grand succès, la joie de ma vie.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour que je te porte. Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir.

J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et un exemple à suivre.

Que Dieu tout puissant te garde et te protège.

I love you my little bunny.

À mon très cher Onkel Abe Hantout et son épouse Mary Alice HANTOUT,

Vous étiez présents pour moi tout au long de ma vie.

Vous avez fait de moi votre fille en dépit de la distance qui nous sépare.

Vous m'avez tendu la main et épaulé au moment où la vie m'a tourné le dos.

Pour tout ce que vous m'avez offert à moi et à mon fils, il m'est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour et ma reconnaissance envers vous.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de tout l'amour et la gaieté que vous aviez apporté à ma vie, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer mon bonheur et mon bien être et de votre bonté exceptionnelle.

Vous resterez pour moi le symbole d'un amour original et d'une parenté idéal.

Puisse Dieu tout puissant vous procurer longue vie et santé.

À ma très chère grand-mère « Mwilalla »,

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon amour et mon respect pour toi.

Tu étais et tu resteras toujours présente dans mon cœur et mes pensées.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence, sa miséricorde et t'accueillir dans son vaste paradis.

À ma chère Aicha ETTNIN,

Toi chère nounou, maman, sœur et amie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

Tu as été à mes côtés durant toutes les étapes de ma vie. Aujourd'hui, je te dédie ce modeste travail, je tiens à te remercier pour ta patience, ta présence, ta confiance et ta bienveillance.

Je n'imaginerai jamais notre vie sans toi.

Je remercie le bon Dieu d'avoir croisé nos chemins.

Puisse Dieu tout puissant te préserver et t'accorder santé, bonheur et longue vie.

À ma chère belle mère Chahrazad MESSAOUDI et mon beau père Sidi Mohamed ALAMI,

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. Avec vous je me suis toujours sentie votre propre fille en m'apportant toute votre affection, amour et bienveillance. Merci d'être toujours présents pour nous et pour notre fils. Votre petit fils Jayden a de la chance de vous avoir comme grands parents.

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

Puisse Dieu tout puissant vous accorder longue vie.

À mes beaux frères Amine, Ismail et Mehdi ALAMI,

Je vous exprime à travers ce modeste travail ma profonde affection et mon immense gratitude pour votre amour, votre présence et votre générosité.

Vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé, puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

Je vous dédie ce mémoire en témoignage de ma grande reconnaissance et affection.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, amour, santé, prospérité et réussite.

À ma tante Touria BENSaid MRABET,

Tu étais non seulement une tante mais une deuxième mère pour moi.

Ta mémoire vivra éternellement en nous.

Je sais que là où tu es tu veilleras toujours sur nous.

J'aurai tant souhaité que tu sois présente en ce jour et voir la fierté dans tes yeux, mais Dieu a jugé bon de t'emporter vers lui.

Que ton âme repose en paix et qu'elle soit accueillie en sa sainte miséricorde avec les saints, les pieux et les élus.

Je te dédie ce travail à la mémoire de tous les bons souvenirs vécus auprès de toi.

À mon cher cousin et petit frère Hamza AMRI,

Quoique je dise je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'éprouve pour toi.

Je te remercie à travers ce travail pour tout le support et les encouragements que tu m'as offerts, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.

Puisse Dieu tout puissant te préserve du mal et te comble de santé, de bonheur et de réussite.

À ma chère Sanae BOUHSAIN,

Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude.

Toi qui pendant ces longues années n'a cessé de m'encourager, de me valoriser sur le plan personnel ainsi que professionnel.

Ta riche expérience, tes conseils rigoureux et ton écoute m'ont permis d'avancer et d'élaborer ce travail.

C'était un honneur de travailler à tes côtés et apprécier tes qualités humaines et scientifiques.

Puisse ce travail répondre à ton attente et témoigner de ma respectueuse admiration.

J'implore Dieu tout puissant de te procurer bonheur, santé, prospérité et longue vie pour toi et ta petite famille.

À toute la famille BOUHSAIN,

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus profonds et chaleureux.

Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard.

Puisse Dieu tout puissant vous préserver et vous accorder santé et prospérité.

À la directrice de l'école AS-SANABIL à Tétouan , Madame Malika ROUSTOUMI,

Vous étiez non seulement ma directrice mais aussi une mère qui a su valoriser mes compétences et qui m'a toujours poussé de l'avant afin de faire sortir de moi le meilleur.

J'aurai souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie et ma réussite avec vous.

Je vous dédie aujourd'hui cette réussite qui est la votre aussi et qui n'est que le fruit de vos conseils qui ont su me guider tout au long de mon parcours même en votre absence. J'espère que vous êtes fière de moi telle que vous l'étiez toujours.

Que Dieu vous accorde la paix éternelle et vous accueille dans son vaste paradis.

**À mes chères et adorables amies, Maroua LOTFI, Chaima BOUALI, Ikram OULAD
BENSAID, Nada ACHEACHE et Farah BENYAICH,**

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides
qui ont arrosé notre cohésion.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Vous étiez mes
piliers au moment de mes chutes, ma joie dans ma tristesse et ma force dans ma
faiblesse.

C'est un vrai bonheur de vous avoir dans ma vie.

J'espère que cette amitié précieuse ne cessera jamais et que ce lien fort qui nous
unit durera pour l'éternité.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et
bonheur autant dans votre vie professionnelle que personnelle.

À tous les membres de ma famille petits et grands,

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

Avec tous mes vœux de bonheur et de santé.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

À toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller,
m'encourager ou simplement me sourire.

REMERCIEMENTS



À NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur BENABDEJLIL Maria

Professeur de Neurologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites aujourd'hui
en acceptant de présider notre jury.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre
direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences
professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui
vous valent l'admiration et le respect. Nous vous sommes très
reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail le témoignage
de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et
de notre sincère respect.

À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame le Colonel BOUHSAIN Sanae

Professeur de Biochimie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail.

Nous vous remercions de votre patience, de votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse.

Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect.

Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.

Qu'il nous soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profonde estime.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame le Colonel EL MACHTANI Samira

Professeur de Biochimie

Nous étions touchés par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous nous avez accueillis.

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Colonel RABHI Monsef

Professeur de médecine interne

C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre jury pour
juger ce travail.

Vous nous avez accueillis avec simplicité, bonté et gentillesse.

Merci de votre serviabilité dont vous nous avez témoigné en
acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Veillez recevoir à travers ce travail notre gratitude et notre grande
estime.

LISTE DES ABBREVIATIONS

Abréviations

ADEM	: Encéphalomyélite aiguë disséminée
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AG	: Acétate de glatiramère
ALAT	: Alanine aminotransférases
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Anti-CLL	: Anti chaîne légère libre
ASAT	: Aspartate aminotransférases
ATP	: Adénosine triphosphate
BcR	: Récepteur à l'antigène des lymphocytes B
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
BHM	: Barrière hémato-méningée
BOC	: Bandes oligoclonales
CARE-MS	: Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis
CCR6	: Chemokine receptor type 6
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
COPOUSEP	: Corticothérapie Orale dans le traitement des POUssées de SEP
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CRP	: Protéine C réactive
CSF	: Cerebrospinal fluid
DASRI	: Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DHO-DH	: Dihydro-orotate déshydrogénase
DMF	: Diméthyle fumarate
DS	: Dissémination spatiale
DT	: Dissémination temporelle
EAE	: Encéphalite Auto-immune Expérimentale
EBM	: Evidence Base Medecine

EBV	: Epstein-Bar Virus
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
ETP	: Education thérapeutique
FGD	: Fingolimod
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
GALA	: Glatiramer Acetate Low-frequency Administration
Gd	: Gadolinium
HDL	: High Density Lipoprotein
HHV	: Human Herpes Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSV	: Herpès Simplex Virus
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IEF	: Isoélectrofocalisation
IFN	: Interféron bêta
Ig	: Immunoglobulines
IL	: Interleukine
IMSGC	: International Multiple Sclerosis Genetics Consortium
iNOS	: Nitric Oxyde Synthase
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
JC	: John Cunningham
LB	: Lymphocyte B
LCR	: Liquide céphalorachidien
LEMP	: Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LFA	: Leucocyte Function Associated antigen
LT	: Lymphocyte T
LTreg	: Lymphocyte T régulateur
MAG	: Myelin Associated Glycoprotein
MBP	: Myelin Basic Protein

MCAM	: Melanoma Cell Adhesion Molecules
MGG	: May Grünwald Giemsa
MMP	: Métalloprotéases Matricielles
MO	: Moelle osseuse
MOG	: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MP	: Méthylprédnisolone
MPR	: Médecine physique et réadaptation
Mx	: Mitoxantrone
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural Killer
NMO	: Neuromyéélite optique
NO	: Monoxyde d'azote
NORB	: Névrite optique rétrobulbaire
Nrf-2	: Nuclear factor erythroid-2-related factor-2
PA	: Principe actif
PBM	: Protéine basique de la myéline
PC	: Personal computer
PE	: Potentiels évoqués
PEA	: Potentiels évoqués auditifs
PEM	: Potentiels évoqués moteurs
PES	: Potentiels évoqués somesthésiques
PEV	: Potentiels évoqués visuels
PL	: Ponction lombaire
PLP	: Proteolipid Protein
PSA-NCAM	: Polysialylated Neuronal Cell Adhesion Molecule
PVDF-P	: Polyvinylidene difluoride peroxydase
S1PR	: Sphingosine-1-phosphate
SC	: Sous-cutanée

SCI	: Syndrome Clinique isolé
SEP	: Sclérose en plaques
SEPP	: Système Expert Profils Protéines
SEP-PP	: Sclérose en plaques primaire progressive
SEP-RP	: Sclérose en plaques rémittente progressive
SEP-RR	: Sclérose en plaques récurrente-rémittente
SEP-SP	: Sclérose en plaques secondairement progressive
SI	: Synthèse Intrathécale
SN	: Système nerveux
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
SNPs	: Single Nucleotide Polymorphisms
TAP	: Transport associated with Antigen Processing
TAP	: Taux annualisé de poussées
TCR	: T Cell Receptor
TEMPO	: Teriflunomide multiple sclerosis oral
TENERE	: Teriflunomide and rebif
TGF	: Transforming growth factor
TOWER	: Teriflunomide Oral in People With Relapsing Multiple Sclerosis
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TSH	: Thyroid stimulating hormone
TTF	: Tétrathiafulvalène
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLA	: Very late activation antigen
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive
VS	: Vitesse de sédimentation

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1: Les cellules du système nerveux central.....	4
Figure 2: Les constituants cellulaires du neurone.....	5
Figure 3: La transmission de l’influx nerveux au niveau de la synapse.....	8
Figure 4: Les cellules épendymaires et leur rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalorachidien.....	10
Figure 5: La fibre amyélinique (dépourvue de gaine de myéline) et myélinique	11
Figure 6: Le schéma de la myélinisation d’un axone du système nerveux périphérique	12
Figure 7: Le schéma de la myélinisation d’un axone par un oligodendrocyte au niveau du SN.....	13
Figure 8: Le siège de production du LCR et sa circulation autour de la moelle épinière	14
Figure 9: La répartition de la sclérose en plaques dans le monde par prévalence	21
Figure 10: La physiopathologie de la SEP	28
Figure 11: La différenciation des lymphocytes CD4 ⁺ naïfs en lymphocytes T helper	32
Figure 12: L’implication des lymphocytes B dans la SEP	36
Figure 13: Le passage des lymphocytes activés à travers la barrière hémato-encéphalique	37
Figure 14: Les mécanismes lésionnels de la SEP au sein du SNC	38
Figure 15: Les mécanismes de compensation des lésions axonales.....	39
Figure 16: La pathogenèse de la SEP.....	41
Figure 17: Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la SEP	42
Figure 18: Les mécanismes possibles d'activation des LT auto-réactifs en périphérie.....	47
Figure 19: La stratégie du diagnostic de la SEP	54
Figure 20: Les profils d'évolution de la SEP	59
Figure 21: Les taux annualisés de poussées avant et durant la grossesse et dans les deux années suivant l'accouchement	62
Figure 22: L’imagerie par résonnance magnétique du cerveau	64
Figure 23: L’IRM cérébrale en séquence pondérée	65

Figure 24: L'IRM cérébrale.....	66
Figure 25: l'IRM médullaire.....	67
Figure 26: La représentation de l'examen des potentiels évoqués	68
Figure 27: Le prélèvement du LCR par ponction lombaire.....	70
Figure 28: Le principe de mesure en néphélométrie et turbidimétrie.....	73
Figure 29: La technique d'isoélectrofocalisation suivie d'une immunorévélation des IgG sur membrane de nitrocellulose.....	75
Figure 30: L'évolution du quotient IgG en fonction du quotient albumine.....	78
Figure 31: L'évolution du Quotient IgA et du Quotient IgM.....	79
Figure 32: Les différentes zones du diagramme de Reiber	80
Figure 33: Les différentes zones du diagramme de Fateh Mogadham.....	84
Figure 34: Le diagramme de Reiber et programme Protis	85
Figure 35: L'électrophorèse comparative du couple LCR (CSF)/sérum.....	88
Figure 36: L'immunofixation des couples LCR (CSF)/sérum (S)	90
Figure 37: Un gel d'IEF du couple LCR/sérum.....	91
Figure 38: Les diagrammes de Reiber des cas de discordance d'interprétation de l'index IgG	96
Figure 39: L'Échelle Expanded Disability Status Scale.....	104
Figure 40: La stratégie thérapeutique SEP récurrente-rémittente	113
Figure 41: Le mécanisme d'action de l'interféron bêta.....	115
Figure 42: Les différents mécanismes d'action de l'acétate de glatiramère	118
Figure 43: Le mécanisme d'action du natalizumab	125
Figure 44: Les résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères cliniques primaires	127
Figure 45: Les résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères secondaires d'imagerie.....	127
Figure 46: Les résultats de l'analyse post hoc de l'étude AFFIRM.....	128
Figure 47: L'impact du fingolimod sur le taux annualisé de poussées (TAP) versus IFN (étude TRANSFORMS) ou placebo (étude FREEDOMS).....	131
Figure 48: Les différents moyens de prise en charge de la SEP selon les phases.....	154

Liste des tableaux

Tableau I: Les formes cliniques du syndrome clinique isolé	52
Tableau II: Les principaux symptômes retrouvés dans la sclérose en plaques à la phase initiale et à la phase d'état	58
Tableau III: L'évolution des critères de l'imagerie par résonnance magnétique de dissémination spatiale et temporelle: Critères McDonald.....	67
Tableau IV: Les différentes formules utilisées dans la production de la synthèse intrathécale d'IgG	82
Tableau V: L'interprétation des résultats de l'index IgG par Protis 2	86
Tableau VI: Les résultats des différents programmes et de l'index IgG	87
Tableau VII: Le profil cyto-immunologique du liquide céphalorachidien dans le cas de la SEP	94
Tableau VIII: Les résultats des tests immunologiques selon le groupe diagnostique	95
Tableau IX: Les caractéristiques comparatives du groupe SEP avec profil bandes oligoclonales (+) vs groupe SEP avec profil bandes oligoclonales (-)	97
Tableau X: Les situations pathologiques associées à la présence de BOC d'IgG.....	99
Tableau XI: Les scores d'incapacité de l'échelle Expanded Disability Status Scale.....	103
Tableau XII: Les facteurs pronostiques de la SEP	105
Tableau XIII: Les différentes indications des bêta-interférons.....	116
Tableau XIV: L'efficacité et tolérance des nouveaux traitements ayant l'AMM dans la SEP rémittente	124
Tableau XV: Les médicaments utilisés actuellement dans le traitement de fond de la SEP au Maroc	136
Tableau XVI: Les immunosupresseurs utilisés hors AMM dans la SEP au Maroc	142
Tableau XVII: Les médicaments utilisés contre la SEP	146
Tableau XVIII: Les techniques visant à renforcer l'adhésion thérapeutique du patient	152

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : RAPPELS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	3
1. Différentes cellules du SNC	4
1.1. Le neurone	4
1.2. Les cellules gliales.....	9
2. Processus de myélinisation.....	11
2.1. La myélinisation périphérique	11
2.2. La myélinisation centrale	12
3. Barrière hématoencéphalique et le liquide céphalorachidien	13
3.1. La barrière hématoencéphalique	13
3.2. Le liquide céphalorachidien	14
PARTIE II : GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES	17
1. Définition.....	18
2. Historique	19
3. Épidémiologie.....	20
4. Étiologies.....	22
4.1. Les facteurs génétiques	22
4.2. Les facteurs environnementaux.....	23
5. Physiopathologie.....	27
5.1. Le dysfonctionnement de l'immunité cellulaire et humorale.....	28
5.2. Le dysfonctionnement de la myélinisation	40
5.3. Le récapitulatif des hypothèses physiopathologiques.....	46
PARTIE III : DIAGNOSTIC DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	48
1. Clinique	50

1.1. Le syndrome clinique isolé (SCI) et le risque de passage à une SEP	52
1.2. Les facteurs pouvant influencer l'évolution.....	54
1.3. La phase d'état	55
1.4. Les formes cliniques évolutives	58
1.5. La grossesse et la SEP : Cas particulier	61
2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	63
2.1. L'imagerie pondérée T1	64
2.2. L'imagerie pondérée en T2/FLAIR.....	65
2.3. L'imagerie pondérée T1 après injection de chélates de Gd	66
2.4. L'évolution des critères IRM de diagnostic de la SEP	67
3. Potentiels évoqués (PE).....	68
4. Apport de la biologie dans le diagnostic de la SEP.....	69
4.1. La phase pré-analytique.....	69
4.2. La phase analytique	71
4.3. La phase post-analytique	76
5. Diagnostic différentiel de la SEP	99
6. Pronostic de la SEP	102
6.1. La mesure de la progression de la maladie : Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	102
6.2. La progression de l'handicap	105
PARTIE IV : PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE DE LA SEP	107
1. Neurologue	108
1.1. L'éducation thérapeutique (ETP)	108
1.2. Le traitement médical	109
1.2.1. Le traitement de la poussée	110
1.2.1.1. La corticothérapie	110

1.2.1.2. La plasmaphérèse	112
1.2.2. Le traitement de fond	112
1.2.2.1. Les traitements de première ligne : Les immunomodulateurs	113
1.2.2.2. Les traitements de deuxième ligne : Les immunosuppresseurs	124
1.2.2.3. Les traitements de troisième ligne : Mitoxantrone (Elsép®)	137
1.2.3. Les médicaments immunosuppresseurs hors AMM	139
1.2.4. Le tableau récapitulatif des différents médicaments utilisés dans le traitement de la SEP	143
2. Psychologue	147
3. Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)	147
3.1. La rééducation	148
3.2. L'activité physique	149
4. Kinésithérapeute	150
5. Pharmacien d'officine	150
5.1. L'adhérence du patient au traitement	151
5.2. Les conseils d'administration des formes injectables dans les formes non évolutive	152
5.3. Les conseils hygiéno-diététiques	153
CONCLUSION	155
RÉSUMÉS	157
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	161

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique et inflammatoire affectant la myéline du système nerveux central (SNC) dont la conséquence est la destruction des gaines myéliniques des axones, accompagnée d'une cicatrice gliale (1)(2). L'ensemble formant des plaques de sclérose dispersées dans le cerveau et la moelle épinière. Cette maladie auto-immune et neurodégénérative est à l'origine d'une dégradation progressive de la qualité de vie du malade, ce qui le condamne, presque invariablement, à présenter des séquelles, des troubles moteurs et cognitifs et des handicaps (3). Première cause d'handicap non traumatique de l'adulte jeune, elle affecte environ 2 millions de personnes dans le monde débutant généralement entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine (2 à 3 femmes atteintes pour un homme) (4). Au Maroc, la prévalence de la SEP est évaluée à 13 à 38 cas pour 100 000 habitants (5).

La répartition de la maladie dans le monde n'est pas uniforme ; le nombre de personnes atteintes augmente dans chaque hémisphère, lorsqu'on s'éloigne de l'équateur vers les pôles. Elle semble plus fréquente chez les personnes d'origine nord-européenne ainsi que dans les pays industrialisés (6).

Les symptômes varient en fonction de la localisation des lésions et l'évolution est variable mais le plus souvent imprévisible. Aucun signe clinique ni paraclinique n'est spécifique de la SEP et il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de celle-ci. Néanmoins, l'étude du liquide céphalorachidien (LCR) ainsi que l'imagerie par résonnance magnétique (IRM), ont révolutionné l'approche de la maladie (7). Cependant, de nombreuses questions subsistent sur l'origine de la maladie. Il apparaît toutefois que la SEP est une affection causée par plusieurs facteurs : l'immunité, la génétique, l'environnement, et les infections (7).

Notre travail a pour objectifs de :

- Rappeler l'épidémiologie de la SEP, ses facteurs de risque et sa physiopathologie ;
- Décrire les différentes techniques de diagnostic de la SEP en insistant sur le diagnostic biologique ;
- Présenter les différents traitements et thérapies existants de la SEP à la lumière des dernières publications internationales ;
- Rappeler que la prise en charge du patient atteint de la SEP est pluridisciplinaire en insistant sur le rôle du pharmacien d'officine.

PARTIE I : RAPPELS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Le système nerveux (SN) est formé de deux parties : Le SNC et le système nerveux périphérique (SNP).

Le SNC comporte deux parties dissociées : l'encéphale, qui inclut le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. Son rôle consiste à recevoir l'information perçue par les sens, à l'interpréter et à élaborer une réponse motrice qui sera envoyée au SNP (8).

1. Différentes cellules du SNC

Par l'examen microscopique du SN, il est possible de distinguer les cellules qui constituent le SNC et leur organisation. Les éléments constitutifs sont les neurones, les cellules gliales aussi appelées glie (astrocytes, cellules épendymaires, oligodendrocytes et cellules microgliales), les vaisseaux sanguins et la matrice extracellulaire (Figure 1).

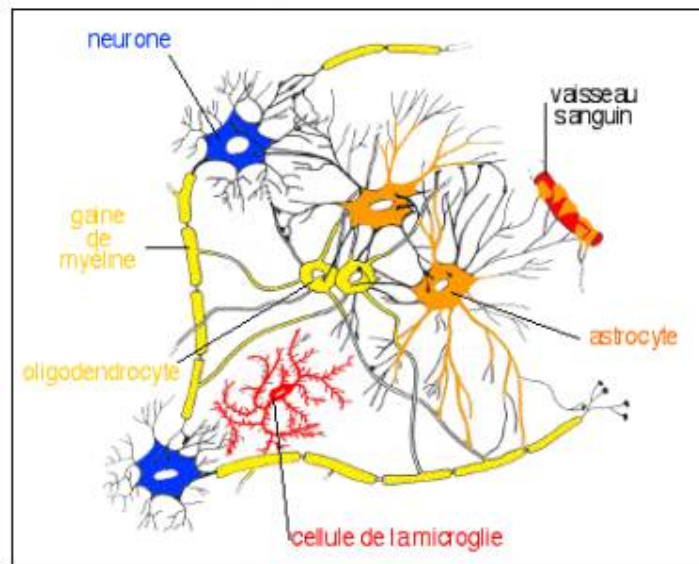


Figure 1: Les cellules du système nerveux central (8)

1.1. Le neurone

La substance grise est formée de cellules ; la substance blanche est formée de fibres. La cellule et la fibre ne sont que les deux parties d'un même élément essentiel du SN: le neurone (9).

Les neurones (ou cellules nerveuses) hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire, reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux. Ce rôle complexe lui vaut d'être une cellule ordinaire dans la constitution de sa membrane, son noyau, ses organites, et une cellule singulière, excitable et sécrétrice, adaptée aux tâches de formation, d'entretien et de fonctionnement de réseaux (Figure 2) (8) (10).

La transmission nerveuse se fait par l'intermédiaire de plusieurs neurones qui sont en rapport les uns avec les autres par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou plusieurs cellules voisines. La jonction entre les éléments de deux cellules constitue une synapse.

On distingue trois types de neurones (11) :

- les neurones sensitifs qui servent à capter et à transmettre l'information perçue par les organes de sens à l'encéphale ;
- les neurones moteurs qui sont responsables de la transmission de l'influx nerveux partant de l'encéphale et se rendant aux muscles ou aux glandes ;
- les interneurones, aussi appelés les neurones d'association, servent à transmettre l'information entre les neurones de tout genre.

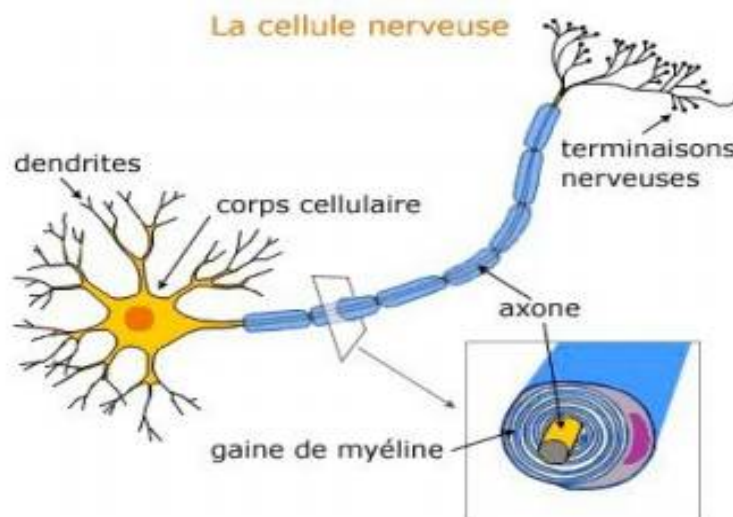


Figure 2: Les constituants cellulaires du neurone (8)

1.1.1. Le corps cellulaire

Le soma ou péricaryon est comme toute cellule, constitué d'une enveloppe, la membrane plasmique, à l'intérieur de laquelle se trouvent le cytoplasme et le noyau :

- La membrane cellulaire assure les fonctions de protection de la cellule contre le milieu extracellulaire, de transport des substances du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire et vice versa, de cohésion des cellules entre elles et de reconnaissance de certains produits actifs ;
- Le noyau cellulaire comprend le nucléole où sont assemblés les ribosomes (qui assurent la synthèse des acides aminés), la chromatine constituée par l'ADN (acide désoxyribonucléique), et le nucléoplasme ;
- Le cytoplasme contient un liquide appelé cytosol ainsi que le réticulum endoplasmique dont la fonction est de stocker et distribuer les protéines. Il contient également des mitochondries, qui fournissent l'énergie à la cellule grâce à l'ATP (adénosine triphosphate), l'appareil de Golgi situé près du noyau et dont la fonction est de récupérer les protéines fabriquées par les ribosomes de les trier et de les distribuer, des lysosomes qui contiennent des enzymes et des centrioles qui orientent la division cellulaire des vacuoles et qui servent de poches de réserve appelée neurofibrilles. Le cytoplasme a également des filaments appelés neurofibrilles (composés de faisceaux de filaments intermédiaires qui fournissent sa forme à la cellule et lui confèrent un soutien et des microtubules qui concourent au transport des matières entre le corps cellulaire et l'axone), et des amas de réticulum endoplasmique réunis en un organe spécial appelé corps de Nissl (contient des matériaux pour la croissance du neurone) (8) (11).

1.1.2. Les dendrites

Les dendrites sont des prolongements courts, ramifiés, nombreux, qui s'allongent comme des antennes à partir du corps cellulaire. Cette arborisation offre ainsi une plus grande surface de contact entre les cellules nerveuses (9).

1.1.3. L'axone

L'axone ou cylindraxe, en général unique, est le prolongement le plus long du neurone et est le support de l'influx nerveux. Il se termine par de nombreuses ramifications comparables aux dendrites : les boutons terminaux.

L'axone est constitué d'une enveloppe, l'axolemne et d'un cytoplasme appelé axoplasme. L'axolemne est le prolongement de la membrane cellulaire. Il est recouvert d'une gaine. Deux types de gaines permettent de différencier les fibres myéliniques des fibres amyéliniques. Dans les fibres myéliniques, l'axolemne est recouvert d'un enroulement de myéline, et cette gaine présente des étranglements appelés nœuds de Ranvier. Cette gaine de myéline est elle-même entourée de cellules de Schwann, à l'origine de la myéline. Les fibres myéliniques constituent la substance blanche du tissu cérébral. En revanche, les fibres amyéliniques sont recouvertes directement par les cellules de Schwann (9).

Le transport axonal s'effectue dans les deux sens, du corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone et l'inverse. Il peut être rapide ou lent.

1.1.4. Les synapses

Pour qu'un neurone puisse transmettre l'influx nerveux qu'il transporte à un autre neurone, il faut qu'il soit mis en relation avec celui-ci par une structure appelée synapse. Au niveau de cette jonction, l'activité électrique du premier neurone influence l'activité du second. Le plus souvent, un neurone contracte de nombreuses synapses avec les neurones alentour. Tous les éléments qui arrivent au niveau de la synapse sont appelés présynaptiques ; tous les éléments partant de la synapse sont appelés post synaptiques. Lorsque le neurone présynaptique arrive, il se termine par un léger renflement appelé bouton synaptique. Celui-ci est limité par une portion de membrane épaissie : la membrane présynaptique. Puis un espace extra cellulaire étroit sépare le neurone présynaptique du neurone post synaptique : il s'agit de la fente synaptique (Figure 3) (8) (9).

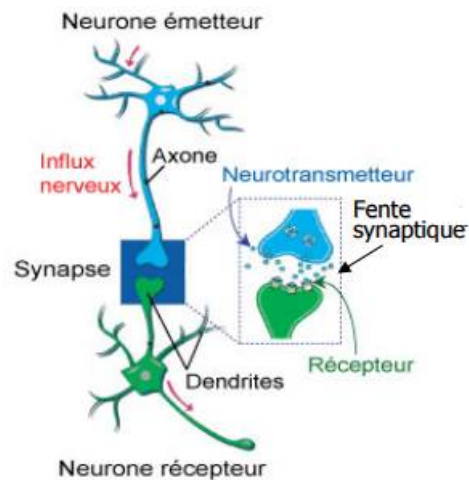


Figure 3: La transmission de l'influx nerveux au niveau de la synapse (8)

On distingue :

- des synapses électriques, en contact direct les unes avec les autres, et qui permettent une propagation rapide des signaux électriques entre deux cellules. Elles sont rares chez l'homme ;
- des synapses chimiques, qui utilisent un messenger chimique (neurotransmetteur) pour transmettre l'information. Il existe un large espace de 20 à 30 nanomètres entre les deux éléments cellulaires : c'est la fente synaptique. Elle est traversée par le neurotransmetteur libéré par l'élément présynaptique qui transmet le signal à l'élément post synaptique ;
- des synapses mixtes, qui associent une synapse chimique et une synapse électrique.

1.1.5. Le cytosquelette

Les éléments du cytosquelette du neurone (microfilaments, microtubules, et filaments intermédiaires) sont plus abondants que dans les autres cellules de l'organisme. Le cytosquelette neuronal détermine et maintient la morphologie du neurone, et assure un rôle dans la neurogénèse et la synaptogénèse : il assure le transfert des macromolécules entre le cytoplasme et les prolongements neuronaux (axones ou dendrites), et, au niveau synaptique, il participe aux processus de libération des neurotransmetteurs car il permet la fixation des récepteurs membranaires (8).

1.2. Les cellules gliales

Les cellules gliales constituent le tissu de soutien du SN. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du SN. Contrairement aux cellules neuronales, les cellules gliales peuvent se multiplier, voire proliférer et devenir cancéreuses. On distingue plusieurs types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie, et les cellules épendymaires (8) (9).

1.2.1. Les astrocytes

Ce sont les cellules les plus nombreuses de l'encéphale. Véritable tissu de soutien, elles assurent le support métabolique et la synthèse des principaux constituants du SN. Leur corps cellulaire contient le noyau et revêt une forme étoilée d'où leur nom du fait des nombreux prolongements cytoplasmiques diversement ramifiés qui en partent. Ces prolongements entrecroisés et jointifs assurent les contacts intracellulaires, certains sont en contact direct avec la membrane basale des vaisseaux qu'ils entourent complètement. L'espace extracellulaire entre les astrocytes est important, sauf au niveau du pied des astrocytes qui sont en contact avec les vaisseaux sanguins. Ici les jonctions intercellulaires sont serrées, ne permettant pas la présence ou la circulation d'un liquide extracellulaire extravasculaire. Les astrocytes constituent ici une barrière anatomique s'opposant à la pénétration des liquides et substrats intravasculaires. Ils sont les constituants de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (10).

Les astrocytes jouent un rôle important dans la SEP. D'une part, ils interviennent aux côtés de la microglie comme cellules présentatrices d'antigène (CPA) (cellules spécialisées qui présentent les corps étrangers circulants, antigènes, aux cellules immunocompétentes, les lymphocytes T (LT)), et d'autre part, ils prolifèrent activement dans les plaques et y édifient progressivement une sorte de cicatrice gliale qui exerce sans doute un effet défavorable sur la remyélinisation des axones dénudés et la repousse des axones lésés.

1.2.2. Les oligodendrocytes

Les oligodendrocytes possèdent un corps cellulaire de petit volume d'où partent quelques prolongements cytoplasmiques, plus fins et moins nombreux que ceux des

astrocytes. Leur rôle principal est l'élaboration de la myéline qui entoure les axones. Dans les nerfs périphériques, les cellules de la gaine de Schwann sont analogues aux oligodendrocytes (8) (12).

1.2.3. La microglie

Les cellules microgliales ou microglie, font partie d'un ensemble de cellules spécialisées dans le nettoyage des tissus par l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Elles dérivent des monocytes du sang ayant pénétré dans le parenchyme du SNC. Les cellules microgliales sont, dans le SNC, les principales cellules présentatrices de l'antigène. Elles peuvent, lors de lésions du tissu nerveux, s'activer et se mettre à sécréter de nombreuses molécules servant à « faire le ménage » notamment des enzymes digérant les protéines (8).

1.2.4. Les cellules épendymaires

Les cellules épendymaires (ou épendymocytes) de forme cylindrique ou cubique, sont des cousines des astrocytes. Elles assurent le revêtement des cavités ventriculaires du SNC et jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le SNC et le LCR contenu dans ces cavités (Figure 4) (8) (9).

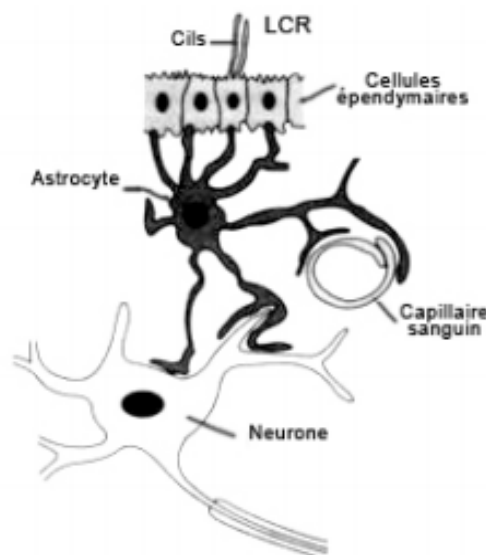


Figure 4: Les cellules épendymaires et leur rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalorachidien (8)

2. Processus de myélinisation

La myéline est le constituant essentiel de la matière blanche dans le SNC. Elle représente 40 à 50% de son poids sec. Sa composition chimique est très particulière. En effet, la myéline centrale contient 70% de lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30% de protéines. Ce rapport est inversé dans la membrane des autres types cellulaires. Cette richesse en lipides exclut l'eau et les ions qui y sont dissouts, et fait de la myéline un bon isolant électrique permettant d'augmenter la distance de régénération du potentiel d'action et ainsi d'accélérer la vitesse de propagation de l'influx nerveux (8) (13).

Les cellules de Schwann synthétisent la myéline dans le SNP, rôle que tient l'oligodendrocytes dans le SNC.

Leur propriété commune est leur capacité de synthétiser une énorme quantité de membrane qui s'enroule autour des axones et forme, après compactage, la gaine de myéline. L'enchaînement de ces événements, ou myélinisation, est ainsi à l'origine d'une interaction extraordinairement étroite entre les cellules myélinisantes et les neurones.

2.1. La myélinisation périphérique (8) (10) (14)

Les fibres nerveuses du SNP, essentiellement celles qui forment les nerfs, sont soit myélinisées soit amyéliniques, c'est-à-dire dépourvues de gaine de myéline (Figure 5).

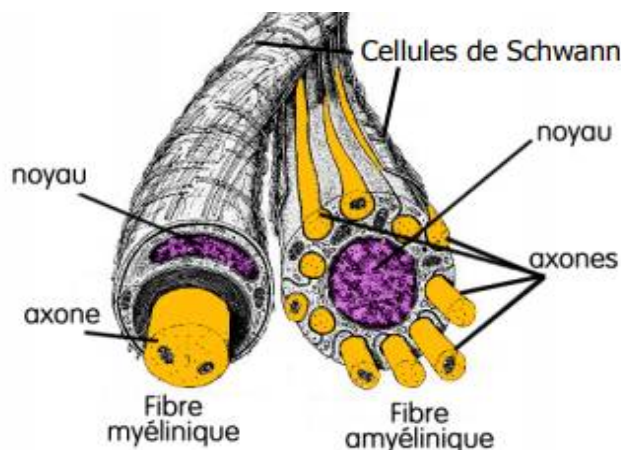


Figure 5: La fibre amyélinique (dépourvue de gaine de myéline) et myélinique (8)

Une fibre nerveuse constituée d'un faisceau d'axones associé à une même cellule de Schwann. Chaque axone est logé dans une invagination de la cellule de Schwann. Une fibre nerveuse périphérique myélinisée est constituée par un seul axone, associé à une succession de cellules de Schwann, qui produisent la gaine de myéline dont est entouré l'axone. À la différence de ce qui se passe avec l'oligodendrocyte dans le SNC, une cellule de Schwann ne myélinise qu'un internode d'une fibre nerveuse périphérique (Figure 6).

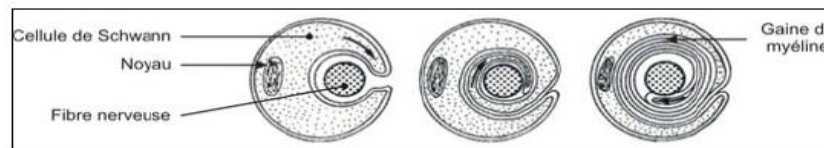


Figure 6: Le schéma de la myélinisation d'un axone du système nerveux périphérique (10)

2.2. La myélinisation centrale (10) (13) (14)

La myélinisation centrale est assurée par les oligodendrocytes qui se différencient tardivement au cours du développement. Cette myélinisation au niveau du SNC est un processus qui se poursuivra plusieurs années après la naissance.

Disposés entre les fibres nerveuses myélinisées, les oligodendrocytes assurent la formation de la myéline du SNC par l'enroulement de leurs prolongements cytoplasmiques autour des axones. Ils envoient un certain nombre de prolongements qui s'enroulent autour des axones adjacents. Ainsi, un oligodendrocyte myélinise en moyenne une quarantaine d'internodes situés sur des fibres nerveuses différentes dans le SNC. Ils enroulent leur propre membrane plasmique en couches superposées qui forment une spirale serrée autour de l'axone au niveau d'un internode. Chacun d'eux est séparé des internodes adjacents par les nœuds de Ranvier, zone de l'axone dépourvue de myéline et entourée par des prolongements astrocytaires. La disposition des lamelles myéliniques s'explique par le mode de formation de la myéline. Les segments myélinisés par les oligodendrocytes (internodes) ont une longueur d'à peu près d'un millimètre (0,3 à 2 mm) et sont séparés eux aussi par des espaces où la membrane axonale est directement au contact du milieu extracellulaire, équivalents à des « nœuds de Ranvier ». Au niveau de ces « nœuds de Ranvier », aussi bien au niveau périphérique que central, la membrane axonale comporte une forte densité de canaux membranaires, facilitant la genèse des potentiels d'action (Figure 7).

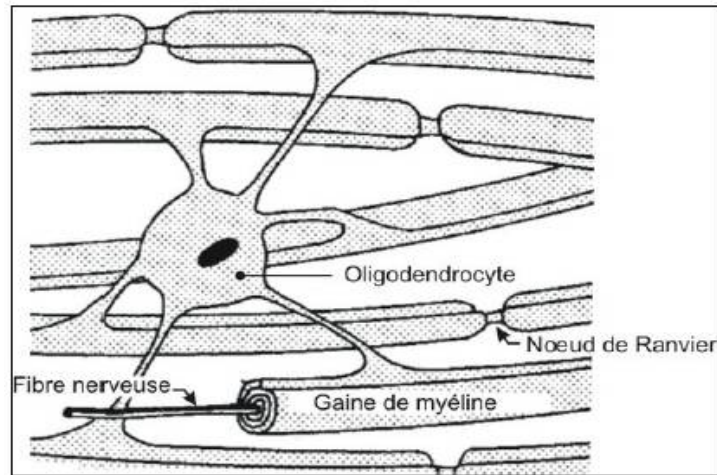


Figure 7: Le schéma de la myélinisation d'un axone par un oligodendrocyte au niveau du SNC (10)

3. Barrière hématoencéphalique et le liquide céphalorachidien

3.1. La barrière hématoencéphalique (15) (16)

La BHE est une barrière d'avantage physiologique qu'anatomique qui sépare la circulation sanguine et le LCR qui est le fluide dans lequel baigne le cerveau et la moelle épinière, en lui assurant ainsi une constance de sa composition.

C'est un système biologique complexe composé de cellules endothéliales, de péricytes et d'astrocytes qui interviennent dans son induction et la maintenance de ses caractéristiques physiologiques et ultra structurales. Les astrocytes possèdent des expansions, appelées pieds astrocytaires, qui vont entourer les vaisseaux sanguins et donc les isoler au sein même du cerveau. En outre, l'endothélium (partie interne des vaisseaux sanguins en contact avec le sang) est formé d'une couche de cellules endothéliales très liées entre elles et permet de contenir le sang à l'intérieur des vaisseaux sanguins tout en conférant à la BHE un rôle de filtrage et de contrôle du passage sanguin à travers la paroi des capillaires. Elle joue ainsi un rôle primordial dans l'isolation du parenchyme cérébral, ainsi que dans le contrôle de l'homéostasie tissulaire, grâce à une perméabilité sélective aux nutriments et aux autres molécules apportées par le flux sanguin.

Les principales molécules transportées à travers la BHE sont : le dioxygène (O₂), le dioxyde de carbone (CO₂) qui diffusent librement selon un gradient de concentration. En revanche, les nutriments comme le glucose ou les acides aminés doivent passer par des canaux et des pompes spécifiques.

3.2. Le liquide céphalorachidien

3.2.1. La production

Le LCR est produit essentiellement au niveau des plexus choroïdes des ventricules cérébraux. Le parenchyme cérébral et les vaisseaux sanguins intracérébraux ne contribuent pratiquement pas à sa formation (17). Ensuite, il suit un courant circulatoire vers les 3^{èmes} et 4^{èmes} ventricules et traverse l'espace sous-arachnoïdien pour se déverser finalement dans le système veineux à travers les villosités arachnoïdiennes, appelées granulations de Pacchioni, localisées au niveau de la moelle épinière et du sinus supérieur (17). Les granulations arachnoïdiennes permettent au LCR de quitter les espaces sous-arachnoïdiens vers le sang, à travers des valves à sens unique. Une partie du flux est descendante à travers la moelle épinière pour retourner vers l'espace sous-arachnoïdien (18) (Figure 8).

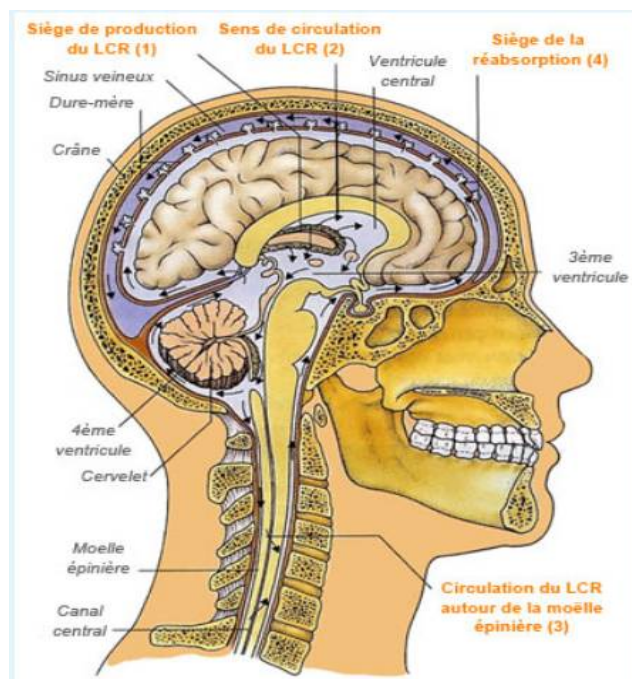


Figure 8: Le siège de production du LCR et sa circulation autour de la moelle épinière (18)

La production du LCR change en fonction de l'âge : elle est d'une valeur de 500ml/j chez le jeune adulte (0,4ml/min) et baisse à 250ml/j chez le patient âgé (0,19ml/min) (17). Le LCR est entièrement renouvelé toutes les 5 à 7 heures, ou autrement dit, le taux de production du LCR est de 0,35 ml/min.

Selon Reiber, le LCR se déplace sous l'influence d'une force qui résulte du gradient de pression artérioveineux (17) (19). Ce gradient de pression et donc le flux du LCR varie naturellement avec l'âge. Il est perturbé lors de pathologies qui entraînent une résistance au flux de LCR (17).

Le flux du LCR peut être diminué en raison d'une diminution de sa production, une obstruction du flux dans les villosités arachnoïdiennes ou une baisse du flux dans l'espace sous-arachnoïdien (19).

En l'absence de pathologies susceptibles d'altérer le flux du LCR, la concentration en protéines du LCR est approximativement 200 fois plus faible que celle du plasma (17).

3.2.2. La composition

Le LCR est un liquide clair qui a une composition chimique légèrement alcaline, similaire au sang. Il ne contient toutefois pas d'érythrocytes, une faible quantité de protéines et de lipides, mais plus de vitamine C comparé au sang. Sa composition ionique est également différente puisqu'il contient plus d'ion sodium, chlorure, magnésium et hydrogène et moins d'ions calcium que le plasma.

Le LCR contient 99% d'eau contre 93% pour le plasma et son volume total est estimé de 100 à 160 ml chez l'adulte. Il représente 6,3% du contenu du compartiment intracrânien. La concentration en protéines du fluide lombaire est comprise physiologiquement entre 0,15 et 0,45 g/l. Alors que les protéines présentes dans les ventricules latéraux sont sécrétées par les plexus choroïdes, les protéines présentes dans le LCR lombaire proviennent d'un passage par les espaces sous-arachnoïdiens, expliquant que les concentrations d'une même protéine sont 3 fois plus élevées dans le LCR lombaire que dans les ventricules latéraux (20).

On estime qu'environ 80% des protéines du LCR proviennent du plasma par diffusion à travers la BHE. Le reste est synthétisé localement.

Les composants protéiques principaux du LCR sont l'albumine (la plus abondante des protéines d'origine exclusivement plasmatique), la transthyrétine, la transferrine, la cystatine, l' α 1-antitrypsine, l' α 1-macroglobuline, les immunoglobulines (Ig).

Le LCR contient des lipoprotéines que l'on peut séparer par ultracentrifugation. Ces particules ressemblent aux HDL plasmatiques et sont composées de protéines (34%), phospholipides (34%), cholestérol libre (13%), esters de cholestérol (17%) et triglycérides (2%). Parmi les apolipoprotéines, on trouve majoritairement les apoE, AI, D, AIV et J (21).

La composition en protéines du LCR se modifie en permanence lors de son trajet au niveau cérébral et périmédullaire (17). Elle résulte à la fois d'une sécrétion active par l'épithélium des plexus choroïdes et d'une filtration des protéines plasmatiques à travers les cellules endothéliales des capillaires des plexus choroïdes (17) (22).

Lors d'un ralentissement du flux du LCR, phénomène courant dans les maladies neurologiques, la concentration des protéines d'origine plasmatique augmente dans le LCR. Les différences observées au niveau des concentrations du LCR en albumine et en Ig s'expliquent par la différence entre leur poids moléculaire et leur taille qui modifient leur coefficient de diffusion (17) (23).

3.2.3. Les fonctions

Le LCR assure les fonctions physiologiques suivantes (24) :

- un rôle mécanique comme support physiologique du cerveau, considéré comme un « lit d'eau ». La poussée d'Archimède réduit le poids du cerveau d'un facteur 30 grâce à laquelle le LCR constitue une protection continue et souple contre les chocs et les changements de pression au sein de la cavité cérébrale, au niveau de l'espace sous-arachnoïdien et des ventricules ;
- le transport intracérébral des biomolécules, l'élimination des métabolites et des déchets du SNC (CO₂, choline) et le maintien de la stabilité de l'environnement chimique du cerveau. Un exemple de ce rôle est l'élimination en quelques jours des cellules pathologiques après une hémorragie méningée ;
- une défense contre l'invasion pathogène, ce qui explique la rareté de l'infection du cerveau au cours des infections généralisées.

PARTIE II : GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

1. Définition

La SEP, également nommée encéphalomyélite disséminée, est une maladie neurologique inflammatoire démyélinisante de type auto-immune chronique associée à un phénomène neurodégénératif qui affecte le SNC; notamment le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière (25).

Cette maladie fait intervenir des mécanismes auto-immuns complexes qui vont attaquer les cellules qui ont pour rôle de synthétiser la gaine de myéline qui entoure les axones dans le SNC et qui permet une conduction plus rapide de l'influx nerveux. Ce phénomène va engendrer des lésions à l'aspect scléreux (épais et dur), réparties dans le SNC. Ces lésions sont appelées « plaques », d'où le nom de la maladie.

Selon la localisation des neurones affectées, ces plaques vont se développer sur des régions du cerveau ou de la moelle épinière et endommager les facultés qui y sont rattachées qu'elles soient motrices, physiques ou cognitives (6).

La SEP est caractérisée par deux processus lésionnels (26) :

- **L'inflammation** : une réaction locale du système immunitaire qui provoque l'entrée d'éléments de défense de l'organisme dans le cerveau, tels que les lymphocytes. Ces derniers détruiraient certains composants constitutifs du cerveau, principalement la **myéline**, ce qui entraînera la détérioration de cette substance. Elle est la principale cible de ce processus pathologique ;
- **Démyélinisation** : se dit d'un phénomène qui aboutit à la dégradation ou plus précisément à la destruction de la gaine de myéline par erreur du système immunitaire (processus auto-immunitaire). Celle-ci entraînera des perturbations de la transmission des signaux élaborée par le cerveau. L'axone n'étant plus en protection, le neurone va subir une perte progressive de structures ou de fonctions aboutissant à sa mort, c'est la **neurodégénérescence**.

2. Historique (27) (28) (29)

1293 et 1323 : est décrit le cas de Halla La Viking, jeune irlandaise, qui présentait une dysarthrie et une difficulté à marcher récupérant 7 jours plus tard.

1380-1433 : la pathologie de *Lidwina Van Schiedam* décrite par *Johannes Brugman*, confesseur franciscain du compte de Hollande Jan Van Beieren, fut l'une des rares descriptions cliniques médiévales pouvant correspondre à la SEP. Celle-ci, suite à une chute en 1396, va présenter plus tard une paralysie faciale puis brachiale droite et des troubles visuels s'aggravant rapidement.

1838-1842 : Cruveilhier fut le premier à décrire quatre cas dont un fut vérifié par autopsie avec description de corrélation anatomocliniques.

1862 : la première synthèse anatomoclinique de la SEP fut le fruit de Charcot et Vulpian qui avaient observé des patients trembleurs. Le terme de « Sclérose en Plaques » fut utilisé pour la première fois en 1866 par ces deux médecins remplaçant celui déjà connu par Cruveilhier de « sclérose en taches » ou en « îles » ou encore « sclérose disséminée ».

Il a fallu attendre **1868**, le 14 mars exactement, pour que le docteur Jean Martin Charcot fasse une description claire et précise des lésions observées. Il va présenter trois leçons inaugurales sur la SEP qui seront publiées dans la Gazette des Hôpitaux par Bourneville en **1877**. C'est une synthèse clinique et neuropathologique extraordinaire d'une maladie qui est devenue la première raison d'admission en neurologie en à peine quelques décennies.

En 1884 : Une élève de Charcot, nommée Pierre Marie, émet l'hypothèse de l'origine infectieuse de la SEP, qui se rapporte à une réponse non précisée aux infections à tropisme vasculaire.

En 1885 : Joseph Babinski, autre élève de Charcot, va apporter dans sa thèse inaugurale une contribution exemplaire à la SEP. Il posa comme hypothèse que le macrophage est le premier agent de l'attaque de la myéline.

Le **XX^{ème} siècle** est marqué, juste après la Première Guerre mondiale, par l'ampleur de la biologie. C'est ainsi que l'attention est attirée sur l'inflammation et le cheminement intellectuel précisément de l'école anglo-saxonne, qui sera basé sur le concept vasculaire, puis allergique et enfin auto-immun.

En 1934 : Le modèle de la maladie auto-immune émerge à Rockefeller Institut de New York lorsque Rivers et Schwinger démontrent que l'injection de myéline peut provoquer une réaction immunitaire dans laquelle les cellules de l'immunité vont attaquer le cerveau.

En 1943 : La composition de la myéline est enfin connue.

En 1955 : La première monographie sur « The Multiple Sclerosis » fut écrite par Mac Alpine, Compston et Lumsden.

Durant les années **70-80**, et après la découverte du groupe sanguin O, de la prédisposition du gène HLA3 (1972), du gène A3B7 (1973), du fameux HLA-DR2 (1976), de HLAII Dw2 et de DRB1 1501 (1989), est née la théorie virale de Hafler et Weiner en 1989 en expliquant l'avènement des thérapeutiques comme les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs.

La fin du **XX^{ème} siècle** est caractérisée par l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, la primauté de l'Evidence Base Medicine (EBM) et l'explosion de connaissances en immunologie. Ainsi sont apparus le scanner, l'IRM et l'usage des injections de gadolinium (Gd) et la redécouverte de la neuropathologie : l'atteinte axonale (*Ferguson 1997, Trapp 1998*).

Le perfectionnement des résultats des essais thérapeutiques de Johnson en 1995 ont permis une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'acétate de glatiramère en **2002**, une AMM européenne de l'interféron bêta-1b (BETAFERON®) et l'interféron bêta-1a (AVONEX®) pour les formes rémittentes. L'interféron bêta-1a (REBIF®) sera mis sur le marché en décembre **1998** pour la dose de 22µg, en août **2000** pour la dose de 44 µg.

3. Épidémiologie

La SEP affecte préférentiellement l'adulte jeune et semble plus fréquente parmi les populations d'origine caucasienne ainsi que dans les pays industrialisés. Elle est plus courante d'environ 2 à 3 fois chez les femmes que chez les hommes. L'incidence culmine pendant la troisième décennie et l'âge moyen au diagnostic est de 30 ans environ. Seuls 5% des patients en sont atteints depuis l'enfance.

La répartition de la maladie à travers le monde n'est pas uniforme : la prévalence est inférieure à 5/100000 habitants dans les régions tropicales et en Asie et augmente en s'éloignant de l'équateur avec des valeurs maximales à 100-200 cas/100000 habitants dans les zones tempérées, particulièrement celles de grandes populations, originaires d'Europe du Nord y compris les États-Unis, le Canada, la Nouvelle Zélande et certaines régions d'Australie (Figure 9). Elle est pratiquement inconnue chez les Africains de race noire. Celle-ci est donc beaucoup plus fréquente à des latitudes plus hautes, éloignées de l'équateur, qu'à des latitudes plus basses, plus proches de l'équateur (30).

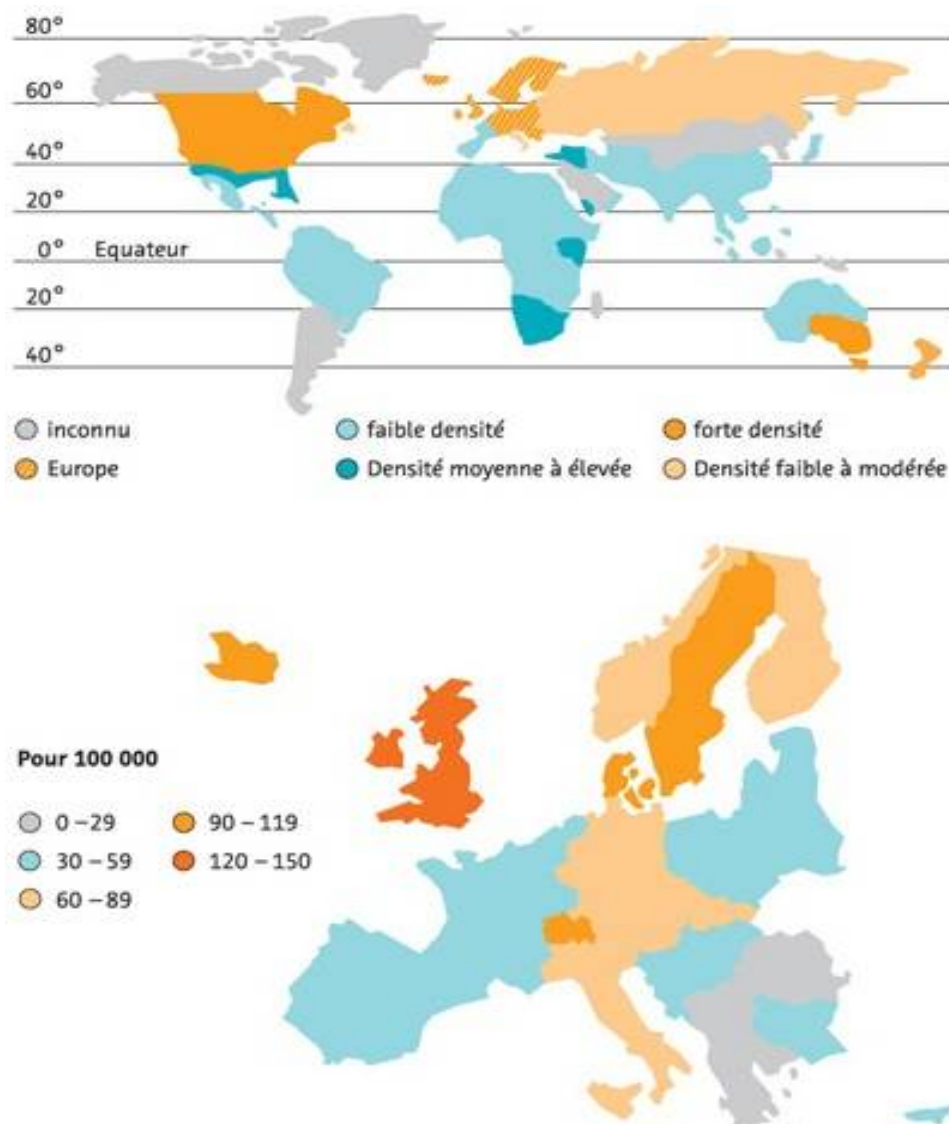


Figure 9: La répartition de la sclérose en plaques dans le monde par prévalence (31)

La prévalence médiane globale de la SEP a augmenté de 30/100000 habitants en 2008 à 33/100000 habitants en 2013, d'après un rapport de la fédération internationale de la SEP (32). Au Maroc, la prévalence de la SEP est évaluée à 13 à 38 cas pour 100000 habitants (5).

Selon plusieurs études épidémiologiques menés chez des patients atteints de la SEP, il a été constaté que la distribution géographique de la maladie concorde avec les régions du globe, envahies par les Vikings du VIII^{ème} au XI^{ème} siècle tel que la Russie, l'Angleterre, l'Irlande, le nord du bassin méditerranéen et le Moyen orient. Ces propos sont alors originaires de l'hypothèse selon laquelle la SEP se serait manifestée au cours du premier millénaire en Scandinavie puis se serait répandue dans le monde au gré des migrations des Vikings (30). Ainsi, en 1995, Poser argumente sa théorie « Viking » de la SEP. D'après lui, les premiers cas de la SEP seraient apparus en Scandinavie avant le XI^{ème} siècle, ensuite celle-ci va être diffusée en Europe et au-delà par les pérégrinations des vikings puis des normands (27).

4. Étiologies

4.1. Les facteurs génétiques (33) (34)

Bien que la SEP ne soit pas une maladie héréditaire au sens strict (en l'absence de transmission mère-enfant), certains caractères génétiques pourraient jouer un rôle dans sa survenue. En raison d'une fréquence plus élevée dans les fratries, les scientifiques avaient soupçonné depuis longtemps une part génétique dans l'origine de la SEP.

Les études portant sur des jumeaux et des adoptés sont ensuite venues pour exclure le fait que les facteurs d'environnement puissent à eux seuls expliquer cette augmentation de risque. On parle alors de susceptibilité génétique afin de définir les facteurs génétiques qui ne correspondent pas aux lois mendéliennes.

La participation de facteurs génétiques dans la SEP a été mise en évidence grâce aux études épidémiologiques. Au Canada, des études effectuées sur des milliers de patients atteints de la SEP et leurs familles, ont montré que plus le pourcentage de matériel génétique partagé entre un sujet atteint et ses apparentés était grand, plus le risque pour ces derniers de développer la maladie était important. Ainsi, plusieurs membres d'une même famille peuvent

être touchés : la famille d'un malade a alors plus de risque d'être touchée que la population générale. La prévalence de la maladie chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frère et sœur, comparé aux parents. Tandis que chez les jumeaux monozygotes le degré de compatibilité est de 25% (7).

Le premier facteur génétique suspecté a été le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) appelé également HLA (Human Leukocyte Antigen). Celui-ci code pour les molécules qui remplissent la fonction de présentation d'antigène et d'histocompatibilité. Ce sont des glycoprotéines qui permettent au système immunitaire de différencier le soi du non-soi. Bien que le mécanisme exact ne soit pas entièrement déterminé, cette région, dénommée HLA-DRB1 et présente sur le chromosome 6p21, est un des candidats majeurs de susceptibilité de la SEP quelle que soit sa forme. Les individus porteurs de cet allèle présentent un risque augmenté de développer la maladie de 3 à 4 fois, notant ainsi le facteur génétique majeur de prédisposition à la SEP (35) (36) (37) (38) (39) (40).

Récemment, diverses régions non-HLA ont également été mises en évidence en tant que facteurs de susceptibilité génétique. Il s'agit du gène codant la chaîne α du récepteur à l'interleukine 7 (IL7RA ou CD127) situé sur le chromosome 5p13 et du gène codant la chaîne α du récepteur à l'interleukine 2 (IL2RA ou CD25) situé sur le chromosome 10p15. Ces deux cytokines influencent directement la réponse immunitaire, impliquée notamment dans la survie, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B (LB) et LT (41) (42).

En 2011, une collaboration internationale, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) a publié une étude sur l'analyse de génome de 10000 patients atteints de la SEP et 17000 personnes saines. Ils ont pu analyser plus de 450000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) répartis tout le long du génome. Cette étude a permis d'identifier 52 variants de prédisposition génétique à la SEP, en plus du gène du complexe HLA (41) (43) (44) (45).

4.2. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux impliqués restent encore inconnus, mais il est supposé que ces facteurs se combinent avec les prédispositions héréditaires.

4.2.1. La vitamine D (33) (46) (47) (48)

Une des premières hypothèses pour expliquer la distribution de la SEP selon la latitude serait le niveau d'ensoleillement. C'est aussi le facteur environnemental pour lequel les arguments épidémiologiques sont les plus solides. En effet, plus on s'éloigne de l'équateur et moins l'ensoleillement est élevé, ce qui signifie que le nombre de cas de SEP augmente au fur et à mesure que le niveau d'ensoleillement diminue.

L'étude de Pierrot Deseilligny montre qu'en France, les régions à forte prévalence sont les moins ensoleillées, et qu'il existe une corrélation forte entre ensoleillement et vitamine D au niveau régional. Les patients atteints de la SEP ont des taux inférieurs de 25 (OH)-vitamine D par rapport à ceux en bonne santé (49).

En effet, l'implication de la vitamine D dans le fonctionnement cérébral est désormais bien reconnue. De nombreux arguments convergent pour affirmer que l'hypovitaminose D est à la fois une conséquence et un cofacteur aggravant pour plusieurs maladies neurologiques.

Des études pratiquées sur des populations dont l'alimentation comprenait des aliments naturellement riches en vitamine D (Finlandais, Inuits) suggèrent que cette hygiène alimentaire pourrait expliquer la faible incidence de la SEP dans cette population.

4.2.2. Le mois de naissance

Le mois de naissance semble être un facteur influençant le risque de survenue de la SEP (50). En 2004, une étude épidémiologique conduite chez plus de 40000 patients SEP originaires de Canada, du Royaume-Uni, du Danemark et de Suède, montrait une sur-représentation des naissances en mai et une sous-représentation des naissances en novembre, toutes deux significatives (51).

Cependant, une autre étude, cette fois-ci menée en Australie, a montré une sur-représentation des patients nés en novembre-décembre et une sous-représentation des patients nés en mai-juin. Cette même étude montre par ailleurs une association indépendante avec la région de naissance, mais surtout avec l'exposition aux radiations UV dans le premier trimestre de la grossesse. Plus l'exposition UV était faible, plus le risque de SEP était important (50).

4.2.3. Les facteurs de migration (7) (33) (52)

Nombreux travaux ont été publiés sur le risque de SEP après une migration. Une migration depuis une zone à risque élevé vers une zone à risque faible réduit le risque de SEP si la migration a eu lieu avant l'âge de 15 ans. S'il s'agit d'une migration depuis une zone à risque faible vers une zone à risque élevé, le risque n'est pas le même selon les générations. Pour les deux premières générations, il semble qu'il n'y ait pas de risque augmenté, possiblement lié au fait que les individus conservent le mode de vie initial. Pour les générations suivantes, le risque augmente probablement du fait d'une adoption du mode de vie du pays d'accueil.

4.2.4. Les facteurs infectieux (7) (46) (52)

L'étiologie infectieuse de la SEP a été suspectée dès 1884 à la suite des observations de Pierre Marie. Plusieurs agents infectieux ont été étudiés (cytomégalovirus, herpès simplex virus [HSV1, HSV2], Human Herpes Virus 6 [HHV6], rougeole, rubéole, Epstein-Bar virus [EBV]), mais leur association avec le risque SEP a été réfutée, excepté le virus EBV, dont l'association avec le risque de SEP est robuste. Celui-ci est le plus fréquemment mentionné dans la pathogenèse de la SEP et est le plus soupçonné au regard des études épidémiologiques. On estime qu'environ 100% des cas atteints de la SEP ont des IgG contre EBV versus 95% des contrôles.

Dans une étude se focalisant sur les sujets séronégatifs pour EBV, les auteurs ont démontré que 100% des sujets qui développaient une SEP, avaient subi une primo-infection dans les 2 à 6 ans qui précèdent la survenue de la maladie. Tandis que durant la même période d'observation, seuls 36% des sujets contrôles avaient vu leur EBV séropositives. Les auteurs concluent que chez les patients séronégatifs pour EBV, le risque de SEP est très faible, en revanche, celui-ci peut augmenter spectaculairement après une séroconversion.

D'autres études ont montré que plus le taux des anticorps anti-EBV est élevé, plus le risque de développer la SEP est élevé. Il est environ 15 fois plus élevé chez les sujets infectés dans l'enfance et 30 fois plus élevé chez les personnes infectées à l'adolescence ou plus tard dans la vie.

L'EBV est un virus de la famille des Herpesviridae qui affecte les LB. Son implication dans la physiopathologie de la SEP repose sur le fait que certains de ses antigènes sont communs avec les antigènes du soi particulièrement la protéine myélinique MBP (Myelin Basic Protein). Les LT activés lors d'une infection, peuvent traverser la BHE et procéder à la destruction de la myéline par similitude antigénique.

4.2.5. Le tabagisme (7) (46) (53)

Bien que la cigarette ne puisse pas expliquer le gradient de latitude observé dans la SEP, cette habitude sociale a souvent été testée comme un facteur de risque. On pense que le tabac fait partie intégrante aux facteurs du déclenchement de la SEP chez des personnes présentant une susceptibilité génétique.

Une méta-analyse de *Hawkes* publiée en 2007, reprend les résultats de six études et en concluent qu'il y'aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que les non- fumeurs.

Dans une étude incluant 11442 sujets, chaque année supplémentaire de tabagisme après le diagnostic de SEP accélère de 4,7% le temps de la conversion de SEP rémittente en SEP secondairement progressive (SEP-SP).

Aujourd'hui, aucune action exacte du tabac dans la SEP n'est relevée. Il est cependant admis que la nicotine pourrait modifier la perméabilité de la BHE, permettant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau et ainsi être impliquée dans la pathogenèse de la SEP. De plus, la nicotine serait capable d'induire la production de NO (monoxyde d'azote) endogène qui participerait à la dégénérescence axonale.

Une étude menée par Mikaeloff a mesuré l'impact de l'exposition à la fumée de cigarette parentale sur le risque d'un premier événement démyélinisant chez l'enfant avant l'âge de 16 ans. Ce risque était augmenté de 2,12 chez les enfants de parents fumeurs par rapport à ceux ayant des parents non-fumeurs.

Jusqu'à nos jours, les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont mal compris, diversifiés et complexes car le tabac contient plus de 1000 composés chimiques. Il est important donc de noter que les résultats d'association entre la cigarette et la SEP doivent être interprétés avec beaucoup de précautions.

Une association claire de la cigarette comme facteur impliqué dans la récente augmentation de l'incidence de la maladie chez les femmes n'a toujours pas été démontrée.

5. Physiopathologie

La SEP est une maladie inflammatoire et démyélinisante du SNC, classée parmi les pathologies dites auto-immune. Elle se caractérise par l'apparition de plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche, responsables d'une altération et d'un ralentissement de la conduction nerveuse entraînant ainsi un handicap fonction de la localisation de ces plaques. Ces plaques sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire essentiellement de macrophage et de LT.

La physiopathologie de la maladie se déroule en quatre grandes étapes (Figure 10) (54) :

- Dans un premier temps, l'atteinte de la myéline, et qui est généralement légère (sans atteinte initiale des axones). La conduction de l'influx nerveux est ralentie et perturbée ;
- Une remyélinisation, c'est-à-dire une perte des oligodendrocytes, plus ou moins complète est possible, s'accompagnant d'une cicatrisation. Elle explique donc la récupération clinique après une poussée (handicap réversible) ;
- Aggravation de la démyélinisation : La conduction de l'influx nerveux est très ralentie et perturbée ;
- Atteinte et destruction de l'axone lui-même peuvent se produire au fil du temps, expliquant les séquelles après les poussées (handicap irréversible).

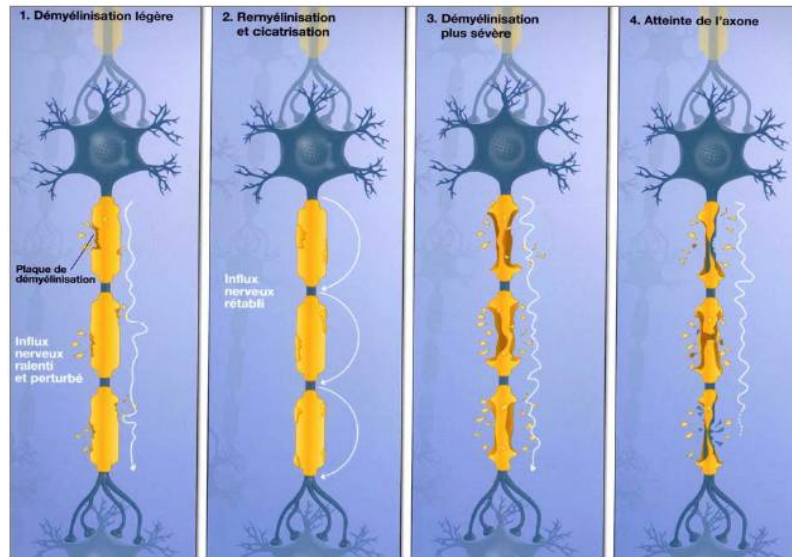


Figure 10: La physiopathologie de la SEP (54)

Deux grands mécanismes semblent être impliqués dans la physiopathologie de la SEP : le **dysfonctionnement de l'immunité (cellulaire et humorale)** et les **anomalies de la myélinisation**.

5.1. Le dysfonctionnement de l'immunité cellulaire et humorale

5.1.1. Les Antigènes

5.1.1.1. Les antigènes endogènes (55) (56)

Ces antigènes résultent de la dégradation de protéines présentes au sein de l'organisme de l'hôte par le protéasome (complexe catalytique intracellulaire) en peptides. Ces peptides sont alors amenés, par l'intermédiaire du système de transport (TAP : Transport associated with Antigen Processing), aux molécules de CHM I (Complexe Majeur d'Histocompatibilité I). Ce complexe peptide (antigène endogène) CMH I peut alors être présenté aux lymphocytes.

5.1.1.2. Les auto-antigènes

Ce sont des peptides normalement présents dans l'organisme hôte et tolérés par celui-ci mais qui seront reconnus et attaqués par le système immunitaire lors d'un processus de maladies auto-immunes (55).

Plusieurs auto-antigènes ont été détectés dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP sans que l'on puisse trouver d'anticorps spécifiques. Ce sont principalement des épitopes de la myéline MBP, PLP (Proteolipid Protein), MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), MAG (Myelin Associated Glycoprotein), Galactocérebroside mais aussi des constituants non myéliniques comme la translocase, enzyme oligodendrocytaire, ou l' α B-cristalline.

En 2007, une étude a décrit la présence d'anticorps anti-neurofascin-186, une molécule d'adhésion, qui a pour fonction de maintenir l'intégrité structurelle et fonctionnelle des fibres nerveuses myélinisées, chez des patients atteints de SEP (57) (58).

5.1.1.3. Les antigènes exogènes (55) (56)

Ils correspondent à des peptides non initialement présents dans les cellules de l'organisme. Ils n'entraîneront une réaction immunitaire qu'à partir de leur connaissance, au sein de l'organisme hôte, par les CPA qui sont des macrophages, des cellules de Langerhans de l'épiderme, des LB, des cellules dendritiques et des cellules endothéliales.

5.1.2. L'immunité innée et SEP

Dans la SEP et la neuro-inflammation en général, deux composantes issues du système immunitaire inné semblent être importantes dans l'inflammation locale : les cellules immunitaires innées périphériques et celles résidentes du SN. Concernant les cellules issues de la périphérie, les cellules *Natural Killer* (NK), les macrophages ou encore les neutrophiles semblent être impliqués dans la maladie (7).

5.1.2.1. Les cellules *Natural Killer*

Les NK sont une population hétérogène qui contribue à la défense de l'organisme contre les infections et les cancers. Des défauts dans la fonction et au niveau du nombre de cellules K chez les patients atteints de la SEP ont été décrits mais restent controversés à l'heure actuelle. En effet, dans l'encéphalopathie auto-immune expérimentale (EAE), le blocage de l'infiltration des cellules NK conduit à l'exacerbation de la maladie. Les phases de rémission sont associées à une production accrue d'IL-5 par ces cellules (7).

5.1.2.2. Les neutrophiles et mastocytes (7)

Les neutrophiles ont été décrits essentiellement dans l'EAE où ils pourraient jouer un rôle important tant dans le recrutement local de cellules immunitaires, la maturation des cellules dendritiques ainsi que l'initiation de la maladie. Chez l'homme, ces cellules sont généralement absentes des lésions de SEP. Cependant, la cytokine IL-8, importante dans le recrutement des neutrophiles, est détectée au sein du LCR, particulièrement chez des patients atteints de SEP optico-spinale, forme particulière de SEP décrite en Asie.

Les mastocytes, cellules présentes au niveau des muqueuses, sont surtout impliqués dans des phénomènes d'allergie mais aussi dans l'inflammation. Ils expriment à leur surface le récepteur de haute affinité pour les Ig de type IgE. Au niveau du SNC des patients atteints de SEP, les mastocytes sont trouvés plus fréquemment dans des lésions chroniques et moins fréquemment au niveau des lésions actives. En effet, ils ont été détectés au sein des méninges, des plexus choroïdes, du parenchyme cérébral ainsi qu'en bordure de lésions de SEP. Au niveau du LCR des patients, ont été trouvés des taux élevés de facteurs sécrétés par les mastocytes comme l'histamine, la trypase et la protéase spécifique des mastocytes. Les mastocytes sont capables de dégranuler en réponse à la MBP, d'induire une démyélinisation *in vitro* ainsi que de réguler la rupture de la BHE (59) (60).

5.1.2.3. Les macrophages

Les macrophages représentent la majorité des cellules infiltrant les lésions de SEP et sont aussi présents dans les lésions inflammatoires de l'EAE. Ces derniers, contenant des débris de myéline, sont retrouvés au centre des lésions et dans les ganglions cervicaux. *In vitro*, les macrophages, contenant les protéines $\alpha\beta$ -cristalline et MOG après incubation avec des membranes de myéline, sont capables d'activer des LT (61) (62) (63).

5.1.2.4. Les astrocytes et la microglie

Les astrocytes et la microglie jouent un rôle immunitaire de mieux en mieux caractérisé dans la physiopathologie de la SEP. En effet, en réponse à divers stimuli, ces cellules activées sont capables de sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine IL-1, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-23 et le TNF α et NO. La microglie activée, est retrouvée de façon abondante

au sein de lésions SEP actives. Le TNF α et le NO peuvent causer des dommages aux oligodendrocytes. Les microglies se trouvent fréquemment dans un état activé au niveau des lésions actives de patients atteints de SEP. Ces cellules, chez les patients SEP, sécrètent de grandes quantités d'IL-23, une cytokine pro-inflammatoire, au niveau des lésions du SNC (64) (65) (66).

5.1.3. L'immunité adaptative et la SEP

La réponse immune adaptative est spécifique et douée de mémoire. Elle fait intervenir les LB, responsables de la production d'anticorps et dont la différenciation se fait dans la moelle osseuse (MO) et les LT produits dans le thymus et capables de reconnaître spécifiquement un antigène donné (67).

5.1.3.1. Les lymphocytes T

Parmi les premières constatations qui indiquent que le système immunitaire d'un individu pourrait inciter l'apparition de la SEP on trouve les modèles animaux EAE. En effet, l'EAE est induite soit en injectant des peptides myéliniques, soit en transférant des LT réactifs contre ces protéines de la myéline. L'implication des LT dans la pathogenèse de la SEP a été confirmée lors de la découverte de leur présence au sein des lésions de SEP, avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante. C'est ainsi que certaines études ont montré une augmentation de la fréquence des LT autoréactifs contre des antigènes dérivés de la myéline dans le sang des patients par rapport à celui des témoins sains, mais d'autres n'ont pas mis en évidence de différence (68) (69) (70).

- Lymphocytes T CD4+

Depuis plus de 50 ans, le LT CD4+ est considéré comme la cellule autoréactive, c'est-à-dire la cellule qui attaque le SNC. Grâce à des études menées sur le modèle animal EAE, on a pu montrer que les LT CD4+ pouvaient contrôler le développement de la SEP. Les arguments sont multiples, à la fois les données venant de l'étude anatomopathologique des plaques chez des patients atteints de SEP, mais aussi l'analyse du LCR qui montre que des cellules sont à plus de 90% de LT activés récemment. Il est possible de transférer l'EAE d'une souris atteinte, à une souris saine, juste en injectant à la souris saine les LT CD4.

Les LT CD4⁺ naïfs se différencient en différentes sous-populations helper sous l'action de cytokines et de facteurs de transcription particuliers. Ils sécrètent ensuite des cytokines effectrices propres à chaque sous-population. Dans la SEP, les LT CD4⁺ Th1 et Th17 sont les acteurs les plus décrits (68) (71) (Figure 11).

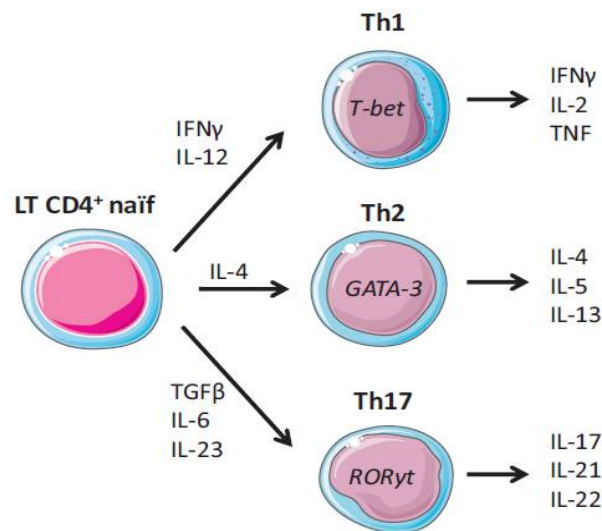


Figure 11: La différenciation des lymphocytes CD4⁺ naïfs en lymphocytes T helper (68)

- Lymphocytes Th1

Une sous population particulière de LT CD4⁺, les Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la maladie. La réponse Th1 est initiée grâce à la sécrétion d'IL-12 qui agit à la fois sur les cellules NK et sur les LT CD4⁺. Les cellules NK activées vont ainsi produire l'IFN γ ce qui va engendrer, avec l'IL-12, la différenciation des lymphocytes CD4⁺ vers la voie Th1 et permettre la transcription des facteurs de transcription T-bet et Stat 4. Ces cellules de type Th1 activées, vont alors sécréter d'importante quantité d'interféron gamma (IFN γ), d'IL-2 et TNF α , cytokines pro- inflammatoires. Les LTh1 sont mobilisés préférentiellement pour éliminer les agents pathogènes intracellulaires.

Dans l'EAE, l'immunisation par des épitopes de la myéline montre la présence d'IFN γ dans les lésions, témoignant ainsi l'implication des LT CD4⁺ Th1. D'autre part, une augmentation de l'activité de la maladie corrélée à une augmentation d'IFN γ et d'IL-12 dans le LCR des patients SEP fut démontrée. Il a également été montré que l'administration d'IFN γ exacerbe la maladie.

Mais des études menées sur les cytokines IFN γ et IL-12 ont montré que les LTh1 n'étaient pas la seule population de LT CD4 impliquée dans la SEP puisque l'on a constaté que des souris déficientes en IFN γ ou en IL-12 n'étaient pas protégées contre l'induction de l'EAE. En revanche, celles déficientes en sous unité p40, qui appartient à la fois à l'IL-12 et l'IL-23, étaient résistantes au développement de l'EAE. Ceci prouve donc l'implication d'une autre sous-population de LT CD4, les LTh 17(68) (72) (73) (74).

- Lymphocytes Th17

La présence d'IL-6 produite par les cellules de l'immunité innée, associée au TGF β , permet l'orientation vers la voie Th17. Les LTh17 produisent ainsi l'IL-17, 21 et 22. Lors d'une étude sur l'EAE, il a été constaté que les souris déficientes en IL-17 étaient résistantes à l'induction de l'EAE. De plus, une augmentation du nombre de LT produisant l'IL-17 a été observée au niveau des lésions actives par rapport aux lésions inactives, lors de l'étude de tissus de cerveaux de patients SEP décédés, montrant ainsi le rôle de l'IL-17 dans le processus inflammatoire de la maladie. Une équipe a également démontré une expression des récepteurs à l'IL-17 et l'IL-22 sur les cellules endothéliales de la BHE et ont montré que l'IL-17 et 22 étaient capables de déstabiliser les 56 jonctions serrées entre les cellules endothéliales de la BHE, in vitro et in vivo. Les Th17 jouent donc un rôle important dans la maladie (73) (75) (76).

- Lymphocytes T CD8+

Chez les patients atteints de la SEP, on retrouve les LT CD8+ au sein des lésions chroniques en plus grande partie par rapport aux LT CD4+ qui prédominent dans les lésions aiguës. De part leur effet cytotoxique, les LT CD8+ peuvent induire directement des lésions au sein du SNC, notamment des lésions axonales. Afin d'exercer leur effet cytolytique, les LT CD8+ doivent reconnaître les peptides antigéniques associés au CMH de classe I, qui sont présentés à la surface des CPA.

Au tout début de la maladie, le LCR est enrichi en cellules hautement différenciées qui sont CD8⁺ et non CD4⁺, suggérant un rôle dans le développement de la maladie.

En période d'inflammation, les cellules du SNC (astrocytes, oligodendrocytes) expriment le CMH-I, ce qui en fait des cibles potentielles pour la lyse par les LT CD8⁺. Les LT CD8⁺ s'activent donc par l'interaction entre le TCR et le complexe CMH de classe I / antigène porté par la CPA (68) (77) (78) (79) (80).

- Lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (LTreg) sont des cellules suppressives, pouvant jouer un rôle dans le développement ou non de la maladie. Ces LT CD4⁺, formés dans le thymus (nTreg), sont caractérisés par l'expression du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription FoxP3. Dans le modèle animal EAE, des études ont montré que ces cellules pouvaient contrôler le développement de l'EAE. Il a également été montré que l'action suppressive des LTreg était en partie médiée par l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire. Des chercheurs ont remarqué qu'un défaut fonctionnel de cette fonction régulatrice des LTreg était présent chez des patients atteints de SEP (71) (81) (82).

- MCAM : Molécule d'adhésion impliquée dans la pénétration des lymphocytes dans le SNC au cours de la SEP

La MCAM (Melanoma Cell Adhesion Molecules) également nommée CD146, est une molécule d'adhésion récemment découverte qui est exprimée à la fois par les cellules endothéliales et par les LT. Cette molécule joue un rôle crucial dans le dérèglement du système immunitaire observé lors des phases de poussées au cours d'une SEP. En effet, une activité importante des MCAM semble être associée à une augmentation des taux d'IL-17, d'IFN γ , de macrophages et d'autres molécules impliquées dans les processus inflammatoires nerveux. Or, une équipe du Centre hospitalier de l'Université de Montréal a réussi à réaliser un blocage de MCAM (in vitro pour l'Homme et in vivo chez la souris) entraînant ainsi un retardement de l'apparition de la pathologie et un ralentissement de la progression de cette dernière. Grâce à ces recherches, une nouvelle thérapie prometteuse vise la MCAM comme le prochain traitement de la maladie (83).

5.1.3.2. Les lymphocytes B

Les cellules B sont formées dans la MO. En quittant la MO, celles-ci étant matures naïves se dirigent vers les organes lymphoïdes secondaires pour y subir les dernières étapes de maturation. Elles y rencontrent l'antigène (ex. MBP, MOG) présenté par le LT, qui entraînera l'hypermutation somatique (mutations des régions variables du récepteur des cellules B : BcR) et la commutation de classe (changement d'isotype). Le but de ce processus est de permettre une sélection des LB qui auront une meilleure affinité pour l'antigène, afin d'obtenir des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se révélait. Après activation par l'antigène, les cellules B peuvent soit se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps, soit se différencier en cellules B mémoires. Les cellules B mémoires ont la faculté de répondre très rapidement à des pathogènes. En effet, elles peuvent présenter rapidement et efficacement l'antigène aux LT lors d'une réponse secondaire et se différencier en plasmocytes. Les LB activent ainsi les LT auto-réactifs qui pénètrent ensuite dans le SNC. On retrouve des infiltrats périvasculaires de LT (CD4+ et CD8+) et LB dans le SNC ainsi que des structures « lymphoïde-like » au niveau des méninges. Dans le LCR, on observe une augmentation des LB et plasmocytes, synthétisant localement des IgG avec une distribution oligoclonale.

Ainsi, la présence des LB dans les lésions aiguës et chroniques actives ainsi que dans les follicules lymphoïdes, rend compte de la composante immunitaire humorale existant dans tous les stades de la maladie, expliquant ainsi l'intérêt des anticorps anti-CD20, comme le rituximab et l'ocrelizumab, dans le traitement de la SEP (84) (85) (86).

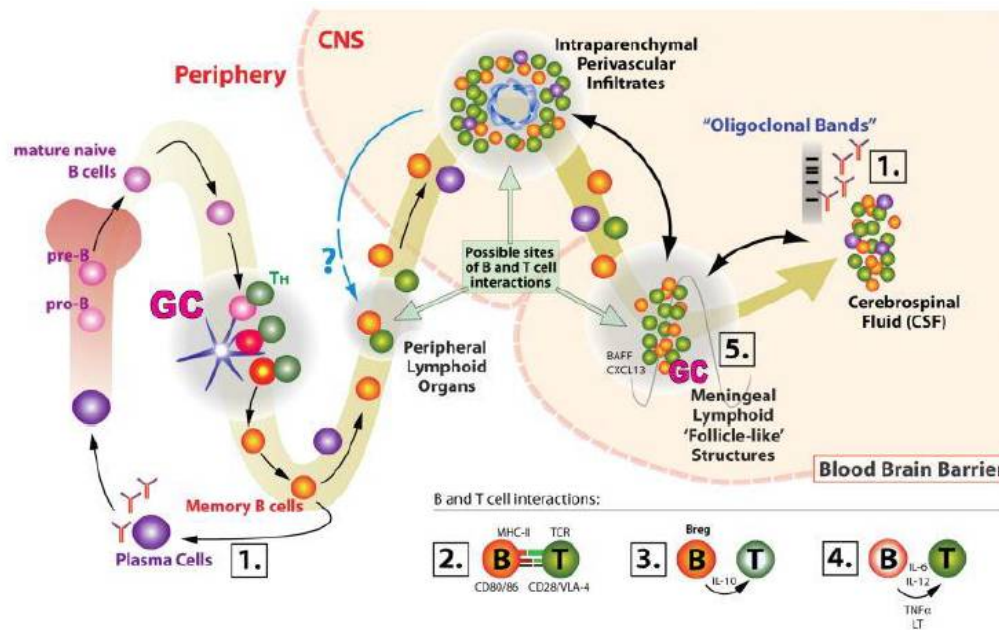


Figure 12: L'implication des lymphocytes B dans la SEP (84)

La figure 12 résume les connaissances actuelles du développement, de la migration et du rôle des LB dans la SEP.

5.1.4. La traversée de la barrière hémato-encéphalique et mécanismes lésionnels au cours de la SEP

La BHE protège le SNC des invasions d'agents pathogènes en limitant strictement le passage des molécules et des cellules de la périphérie du sang vers le SNC. Elle constitue un filtre extrêmement sélectif. En effet, en condition physiologique, la BHE et les lymphocytes présentent peu de molécules d'adhérence ce qui empêche donc la pénétration des lymphocytes dans le SNC.

Dans la SEP, cette barrière perd son intégrité et devient perméable (par ouverture des jonctions serrées), laissant passer les cellules immunitaires auto-réactives au sein du parenchyme cérébral. La question de la migration des cellules à travers la BHE est cruciale dans la compréhension de la maladie.

En condition inflammatoire, les lymphocytes étant activés par des cellules CPA, il y a une augmentation des molécules d'adhérence à leur surface, notamment les intégrines (87).

L'invasion de la BHE par les lymphocytes activés s'effectue en trois grandes étapes : roulement, adhésion et migration, qui mettent en jeu différentes molécules adhésives. Les lymphocytes activés s'accrochent à la BHE via les sélectines. L'adhésion devient ensuite plus forte grâce aux intégrines : LFA-1 (leucocyte function associated antigen-1) et VLA-4 (very late activation antigen-4), des lymphocytes se fixent respectivement à ICAM (intercellular adhesion molecule) et VCAM (vascular cell adhesion molecule) des cellules endothéliales, ce qui leur permet de migrer à travers la BHE (71) (Figure 13).

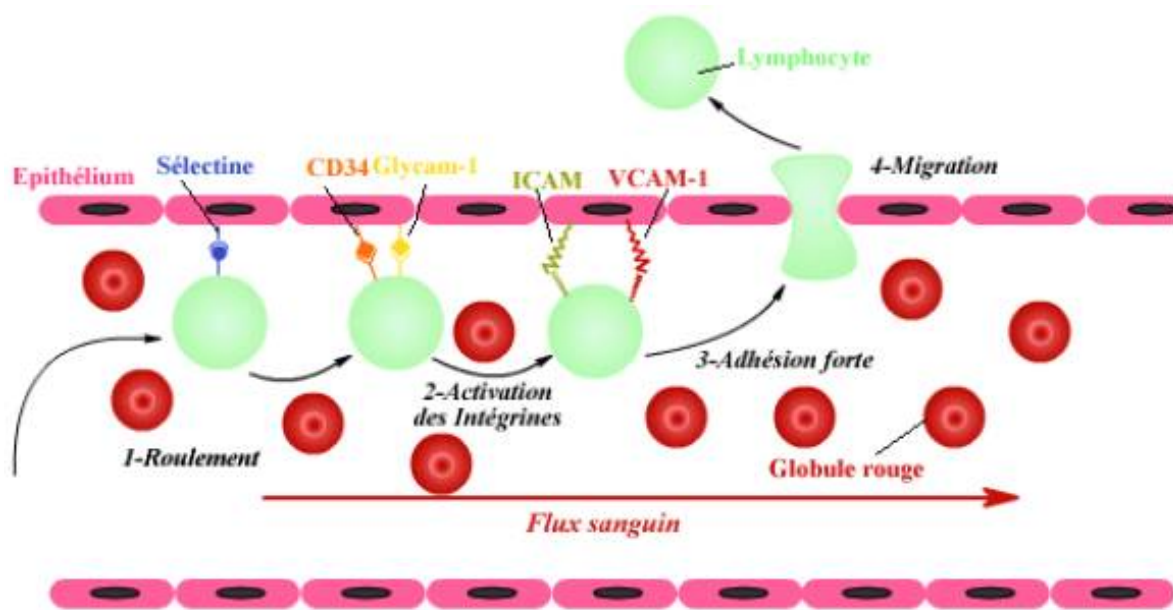


Figure 13: Le passage des lymphocytes activés à travers la barrière hémato-encéphalique (71)

Dans les lésions de SEP, on observe une surexpression de métalloprotéinases (MMP), notamment MMP-2 et MMP-9. Ces enzymes facilitent le passage des LT à travers la BHE en clivant les jonctions serrées. Elles participent également à la dégradation de la matrice extracellulaire, étape indispensable pour permettre aux LT de migrer dans la substance blanche, et clivent la MBP. Ainsi, en contribuant largement à la rupture de la BHE, les MMP favorisent la dissémination des autres cellules immunitaires dans le SNC (88) (89).

Après avoir traversé la BHE, les LT migrent à l'intérieur du parenchyme cérébral où ils sont réactivés par les CPA du SNC (macrophages, microglie) et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL-1. Ces dernières vont favoriser la surexpression de la forme inducible de la nitric oxide synthase (iNOS) entraînant la libération de NO et de radicaux libres, ce qui conduit à la démyélinisation. Le complément participe également à la souffrance axonale (58) (Figure 14).

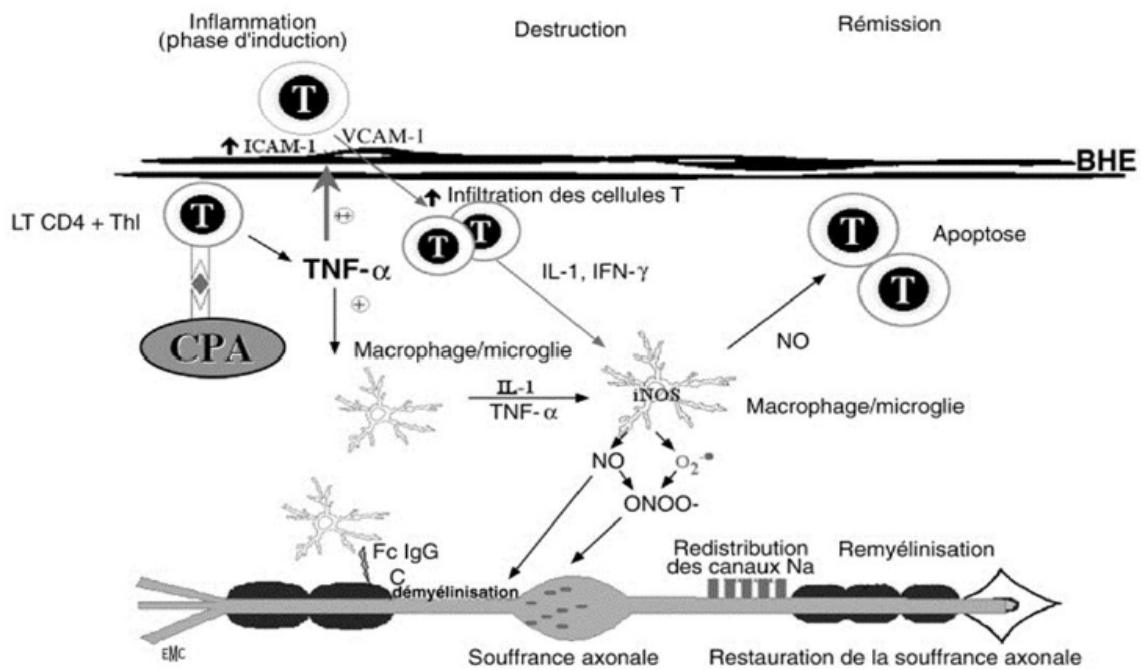


Figure 14: Les mécanismes lésionnels de la SEP au sein du SNC (58)

Des mécanismes compensateurs sont alors instaurés (redistribution des canaux sodiques, remyélinisation spontanée) pour rétablir la conduction nerveuse altérée par la démyélinisation :

- Redistribution des canaux sodiques

Dans les axones normalement myélinisés, les canaux sodiques voltage-dépendants sont regroupés au niveau des nœuds de Ranvier. Le potentiel d'action de ces axones myélinisés « saute » entre les nœuds (conduction saltatoire). Mais au cours de la démyélinisation, les canaux sodiques sont redistribués le long de l'axone afin de maintenir une conduction lente sur la partie démyélinisée, créant des troubles de conduction (blocs de conduction)(90).

- Remyélinisation spontanée (Figure 15)

La myéline néoformée est moins épaisse que la myéline initiale, c'est-à-dire que les enroulements myéliniques autour de l'axone sont moins nombreux. La longueur inter-nodale (distance entre deux nœuds de Ranvier) est également plus courte par rapport aux fibres normalement myélinisées. Cette nouvelle myéline est cependant fonctionnelle, elle permet une conduction nerveuse rapide et saltatoire contribuant à la rémission clinique (90).

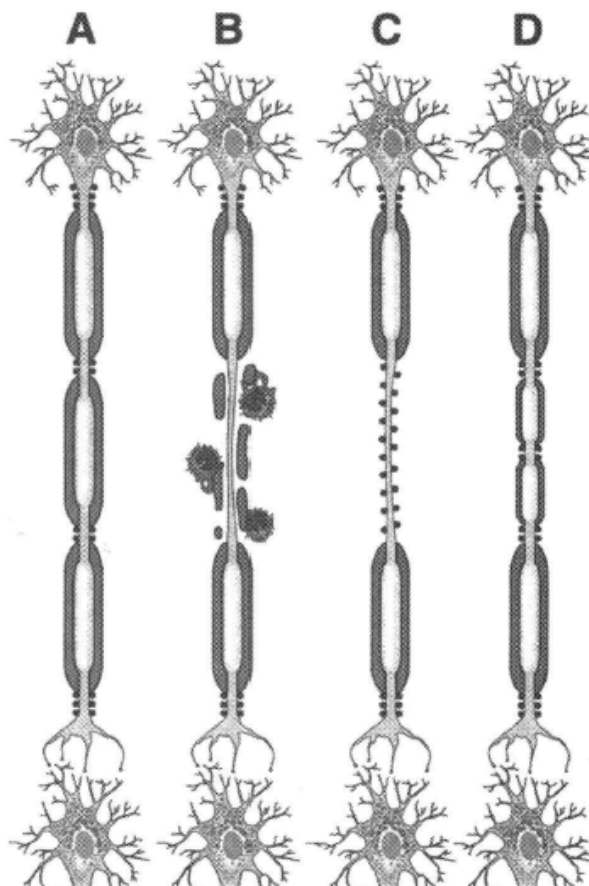


Figure 15: Les mécanismes de compensation des lésions axonales (91)

A : Fibre normalement myélinisée

B : Démyélinisation par un processus inflammatoire conduisant à une redistribution des canaux sodiques voltage-dépendant qui crée un bloc de conduction (C)

D : Remyélinisation permettant la restauration de la conduction nerveuse et la rémission clinique

5.2. Le dysfonctionnement de la myélinisation

5.2.1. La démyélinisation

La démyélinisation est l'une des lésions caractéristiques de la SEP. Les lésions démyélinisées caractérisent l'affection et touchent la substance blanche (au sein des plaques) mais aussi la substance grise et le cortex ce qui explique la diversité des signes cliniques. Elles sont de tailles variables et d'âges différents (7). Toutes les zones cérébrales peuvent être touchées mais il existe certaines zones de prédilection : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et chiasma, la substance hémisphérique, le tronc cérébral, le cervelet et la MO. La formation des plaques se fait en plusieurs étapes.

Initialement, un processus inflammatoire (**l'inflammation**) est provoqué par les lymphocytes et qui résulte de la rupture de la BHE. Ce processus inflammatoire entraîne une dégénérescence axonale altérant ainsi la conduction nerveuse. De ce fait, une redistribution des canaux sodiques se met en place afin de reprendre une conduction saltatoire normale. On observe ensuite une détérioration de **la gaine de myéline** dont les débris sont phagocytés par les cellules microgliales, macrophagiques. Par la suite, on peut observer la myéline qui reprend forme et se synthétise partiellement à nouveau par les oligodendrocytes, ce processus est appelé « **remyélinisation** ». D'autres parts, **une gliose astrocytaire** (prolifération des astrocytes) peut se mettre en place suite à la destruction des oligodendrocytes via les cytokines pro-inflammatoires ($\text{IFN}\gamma$ et $\text{TNF}\alpha$). En effet, lors d'une altération de l'homéostasie tissulaire, les astrocytes viennent exprimer des récepteurs à de nombreux composés neuroactifs (neuropeptides, facteurs de croissance, cytokines, neurotoxines...) en leur permettant ainsi de développer une réponse cellulaire adaptée. En conséquence, un mécanisme astrocytaire est déclenché par toute lésion tissulaire du SNC nommée astrogliose, où les cellules s'hypertrophient, prolifèrent et les prolongements s'allongent et s'interconnectent (92) (Figure 16).

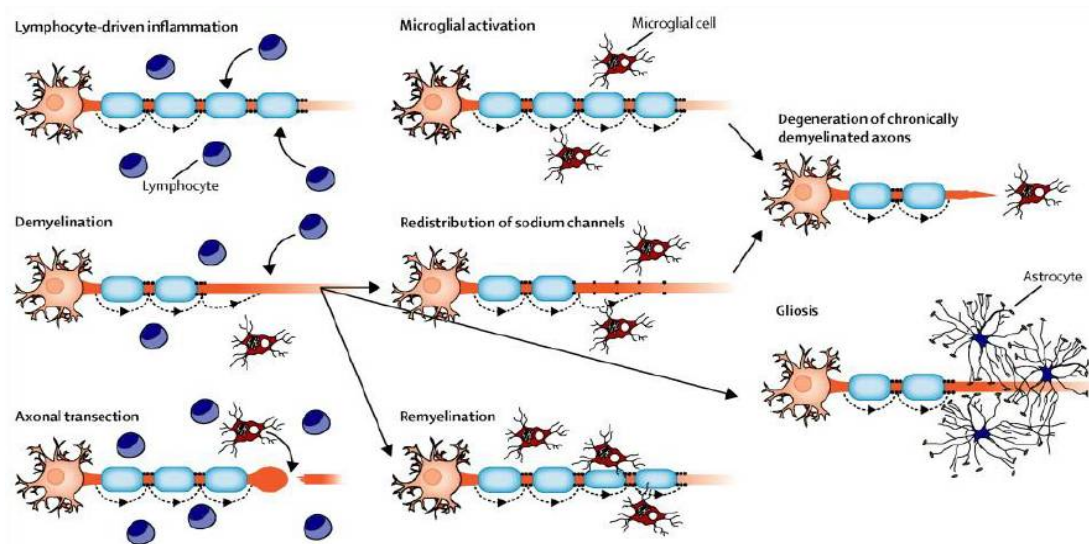


Figure 16: La pathogenèse de la SEP (37)

Grâce à des examens microscopiques, on a pu observer une grande hétérogénéité des lésions inflammatoires en fonction de leur âge d'un patient à l'autre. Cependant, on retrouve toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers de souffrance axonale. C'est ainsi qu'on distingue deux types de plaques lésionnelles, les unes sont récentes (actives) et les autres chroniques :

- Des **plaques récentes ou « actives »**, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont dominantes durant la phase précoce de la maladie et situées en bordures de plaques de la substance blanches. Ces plaques actives sont caractérisées par des infiltrats de LT (CD8 et CD4) activés, de macrophages contenant des débris myéliniques, d'une gliose réactionnelle (réaction des astrocytes) et d'un œdème témoignant de la rupture de la BHE. Cette atteinte aiguë est la conséquence directe du processus inflammatoire conduisant à des lésions irréversibles des axones démyélinisés ;
- Des **plaques anciennes ou « chroniques »**, non actives et complètement démyélinisées, elles sont caractérisées par la perte d'oligodendrocytes, une gliose cicatricielle et une perte axonale (93).

En revanche, cette atteinte axonale chronique est indépendante de l'inflammation. L'axonopathie qui progresse « à bas bruit » reste un challenge thérapeutique non encore résolu. Parmi les mécanismes impliqués dans le déclenchement de l'atteinte neurodégénérative, certains sont liés directement à la démyélinisation, d'autres sont relativement indépendants de la perte de myéline et s'observent dans la substance blanche et grise en apparence normale en dehors des plaques de démyélinisation (7).

Par ailleurs, grâce à des examens post-mortem de cerveaux des patients SEP on a pu révéler quatre types de lésions axonales qui résultent de l'inflammation, et mènent tous à la neurodégénérescence et à l'activation de la microglie.

Dans les lésions de type I et II, la démyélinisation est associée à des LT et macrophages avec en plus des IgG et des dépôts de complément le long de la myéline dans le profil II. Les lésions de type III sont caractérisées par la présence d'oligodendrocytes apoptotiques avec une perte préférentielle de la MAG suggérant un dysfonctionnement des oligodendrocytes. Le profil IV est plus rare, il est caractérisé par une mort non apoptotique des oligodendrocytes. Les profils II et III sont les plus fréquents suivis du profil I et IV (7) (94) (95) (Figure 17).

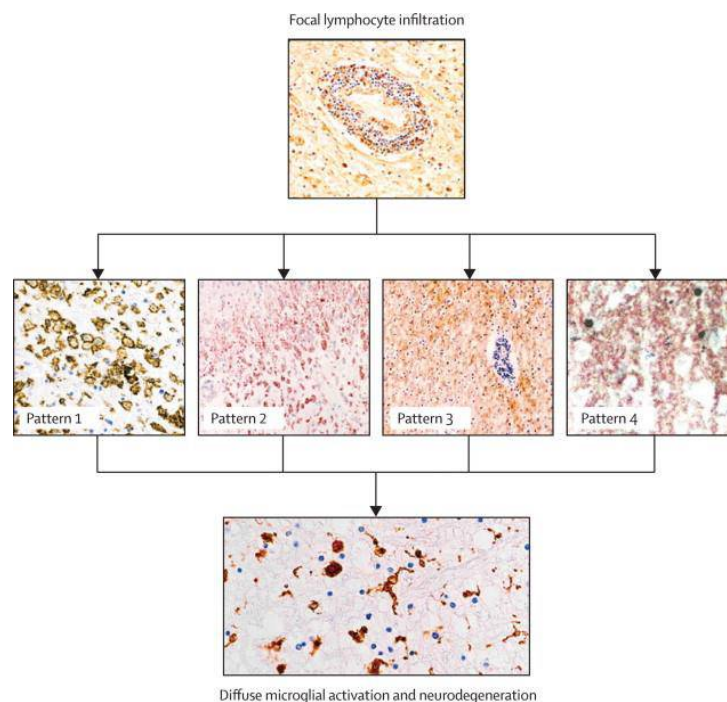


Figure 17: Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la SEP (37)

La démyélinisation aboutit à trois modifications majeures :

- Modification de l'axone

Une modification du calibre axonal est induite rapidement par la démyélinisation au site de la lésion avec un calibre qui augmente par rapport à la partie normalement myélinisée de l'axone. Cette augmentation de calibre est liée à une modification des neurofilaments axonaux, qui sont moins compactés, en raison d'une possible augmentation de la perméabilité axonale et surtout d'une diminution de leur degré de phosphorylation.

D'autres modifications précoces apparaissent plus tardivement sur l'axone chroniquement démyélinisé. Parmi ces modifications, la réexpression de la forme polysialilée de la neurale cell adhesion molecule (PSA-NCAM) pourrait jouer un rôle dans les capacités de l'axone à être remyélinisé. Dans les lésions de SEP, la molécule PSA-NCAM est réexprimée sur un pourcentage d'axones démyélinisés au sein des plaques, alors que son expression est indétectable sur les axones myélinisés ou dans la substance blanche en apparence normale (7).

- Modification de l'organisation nodale et périnodale

En permettant l'établissement d'une conduction saltatoire, la myélinisation induit une accélération de la propagation de l'influx nerveux. Cette conduction saltatoire est sous-tendue par l'organisation de la membrane des axones myélinisés en domaines fonctionnels distincts : chaque région internodale est ainsi séparée de la suivante par plusieurs domaines spécialisés : le nœud de Ranvier, cette portion amyélinique de l'axone, flanqué de part et d'autre par la région paranodale, zone d'ancrage de la myéline à l'axone puis par la région juxta-paranodale (96).

Cette organisation moléculaire est profondément modifiée lors d'une démyélinisation, avec disparition des « clusters » correspondants aux domaines axonaux, qui sont remplacés par une expression diffuse des molécules nodales et périnodales le long de l'axone démyélinisé.

Outre cette modification de répartition, les travaux du groupe Steven Waxman ont montré que la démyélinisation était associée à une modification des isoformes des canaux sodium, avec réapparition de l'isoforme immature Nav1.2 (les canaux Nav1.2 sont exprimés sur l'axone au cours du développement, avant la myélinisation, et restent exprimés sur les axones non myélinisés).

En ce qui concerne les molécules paranodales, des études expérimentales et l'analyse de lésions de SEP ont montré une redistribution diffuse le long de l'axone démyélinisé, avec des modifications précoces (élargissement des clusters paranodaux) à la périphérie des plaques démyélinisées (7).

- Induction d'une axonopathie métabolique par perte du couplage entre l'oligodendrocyte et l'axone :

Par-dessus leur rôle dans la synthèse de la gaine de myéline, les cellules myélinisantes ont un rôle actif de maintien de l'intégrité axonale, indépendant de la myéline. Différents travaux, notamment ceux du groupe Klaus Nave, ont suggéré que les oligodendrocytes avaient un rôle « nourricier » pour les axones, via le transfert direct de métabolites. Ces derniers circulent au sein des « canaux myéliniques » situés dans la myéline non compacte, qui connectent le corps cellulaire de l'oligodendrocyte et le cytoplasme glial situé en regard de l'espace péri-axonale, sous la gaine de myéline. Par le biais de ces canaux, le pyruvate et lactate produits par la glycolyse oligodendrocytaire gagnent la surface axonale avant d'être transférés à l'axone grâce à des transporteurs spécifiques. Ces résultats ont été très novateurs et permettent d'envisager un rôle clé du « découplage » métabolique entre l'oligodendrocyte et l'axone dans l'apparition d'une axonopathie irréversible au cours des pathologies démyélinisantes (7).

5.2.2. La remyélinisation

En cas d'agression, notre organisme doit se défendre et mettre en route ses propres processus de réparation. C'est le cas des démyélinisations. Sur des coupes histologiques, les faisceaux de fibres myélinisées sont identifiés par différents colorants, les plus courants sont le Luxol fast blue et le Noir soudan, donnant une coloration des gaines de myéline, respectivement, en bleu intense ou noir profond. En revanche, sur des autopsies de cerveaux de patients décédés d'une SEP, on observe au sein des faisceaux myélinisés, donc fortement

colorés, soit des zones blanches, ne prenant pas de colorant, soit des zones prenant faiblement le colorant, apparaissant bleu clair (si Luxol fast blue) soit grisâtre (si Noir Soudan). Les zones blanches répondent à des territoires démyélinisés, ce sont les « plaques » disséminés dans le cerveau et la moelle épinière.

Or, les plaques faiblement colorées désignent des plaques remyélinisées ou en cours de remyélinisation. C'est ce qu'on appelle « shadow plaques » car elles ont un aspect ombré. L'observation en microscope électronique a permis de montrer que dans ces « shadow plaques », les internœuds (c'est-à-dire la portion de l'axone recouverte de myéline comprise entre deux nœuds de Ranvier) sont plus courts et que la gaine de myéline est moins épaisse, ceci dit que le nombre de tours de spires de myéline autour des axones est moins grand en comparaison avec les zones normalement myélinisées c'est-à-dire avec une myéline d'épaisseur normale. Moins de myéline, donc moins de prise de colorant, d'où l'aspect ombré de ces zones remyélinisées (97).

Il y a quelques années, certains chercheurs ont décrit l'existence, dans le cerveau adulte, de cellules précurseurs des oligodendrocytes. Ces cellules sont nombreuses et constituent 5 à 8 % de toutes les cellules du cerveau. Dans les conditions physiologiques, la fonction de ces cellules précurseurs des oligodendrocytes est encore mystérieuse. Cependant, en cas de démyélinisation, ces précurseurs d'oligodendrocytes ont la capacité de migrer vers les plaques démyélinisées, puis de se différencier en oligodendrocytes matures et finalement remyéliniser les axones dénudés.

Récemment, des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans cette remyélinisation à partir des précurseurs des oligodendrocytes sont de mieux en mieux connus. Cela a conduit à l'identification de facteurs activateurs et inhibiteurs. **Lingo-1** est l'un de ces facteurs inhibiteurs le plus représentatif issu de la recherche industrielle. Il s'agit d'une molécule de surface appartenant aux inhibiteurs de croissance neuritique, exprimée exclusivement dans le SNC par les oligodendrocytes et les axones, et dont les interactions homophiliques inhibent la différenciation des oligodendrocytes et la myélinisation. Dans des modèles expérimentaux, le blocage de **Lingo-1** favorise la myélinisation et la remyélinisation. Des anticorps monoclonaux anti-Lingo-1 ont été dérivés, dont l'administration systémique a permis dans plusieurs modèles murins de favoriser la remyélinisation (6).

D'autres sources de cellules remyélinisantes existent, localisées en bordure des ventricules cérébraux. Il s'agit en fait de cellules souches neurales adultes, localisées dans la paroi des ventricules latéraux et qui se différencient en progéniteurs d'oligodendrocytes puis en oligodendrocytes matures et migrent vers les lésions démyélinisées proches des ventricules. Il est à noter que dans des modèles animaux comme chez l'homme, ces cellules progénitrices issues des cellules souches ventriculaires assurent une remyélinisation normale, c'est-à-dire une myéline d'épaisseur normale, dont il a été montré récemment qu'elle est fonctionnellement plus efficace que celle assurée par les précurseurs d'oligodendrocytes adultes (97).

5.3. Le récapitulatif des hypothèses physiopathologiques

Toutes les études menées sur les différents acteurs de l'immunité dans la physiopathologie de la SEP ont permis de mettre en place des hypothèses expliquant le déclenchement de la maladie. Ces hypothèses intègrent les données neuropathologiques, génétiques, épidémiologiques et immunologiques obtenues chez l'homme et chez l'animal.

Trois hypothèses principales ont été émises : le mimétisme moléculaire, le double TCR et le défaut de régulation (68) (Figure 18).

- Le mimétisme moléculaire : repose sur l'idée de l'existence d'un processus de « cross-réactivité » entre un antigène viral et celui de la myéline. Ainsi, en reconnaissant ces deux antigènes, les LT pourraient être activés en périphérie en favorisant des réactions croisées au moment d'un épisode infectieux. Dans le cas de la SEP, un processus de mimétisme est déclenché suite à la présentation de molécules provenant du virus EBV et qui sont probablement proches à celles de la myéline, ce qui leur donne la possibilité de franchir la BHE et d'initier par la suite une inflammation au sein du SNC.

- Le double TCR : cette hypothèse repose sur une activation des LT portant deux TCR lors d'une infection virale. Un TCR reconnaît un épitope viral et l'autre reconnaît un épitope de la myéline. Néanmoins, ces deux mécanismes peuvent intervenir chez les patients comme chez les personnes saines. Afin d'expliquer cette différence de pathogénicité, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un éventuel défaut de régulation périphérique par les LTreg.

- Défaut de régulation : existant chez les patients SEP. Certains auteurs proposent que l'activation en périphérie des LT par mimétisme moléculaire avec l'EBV ne soit pas contenue par la régulation. Une première vague de migration dans le SNC mettrait alors en jeu des LT Th17 qui entreraient par les plexus choroïdes de façon dépendante de CCR6, et qui, après activation des cellules endothéliales, permettraient l'entrée d'autres LT Th17 et Th1 au sein du SNC.

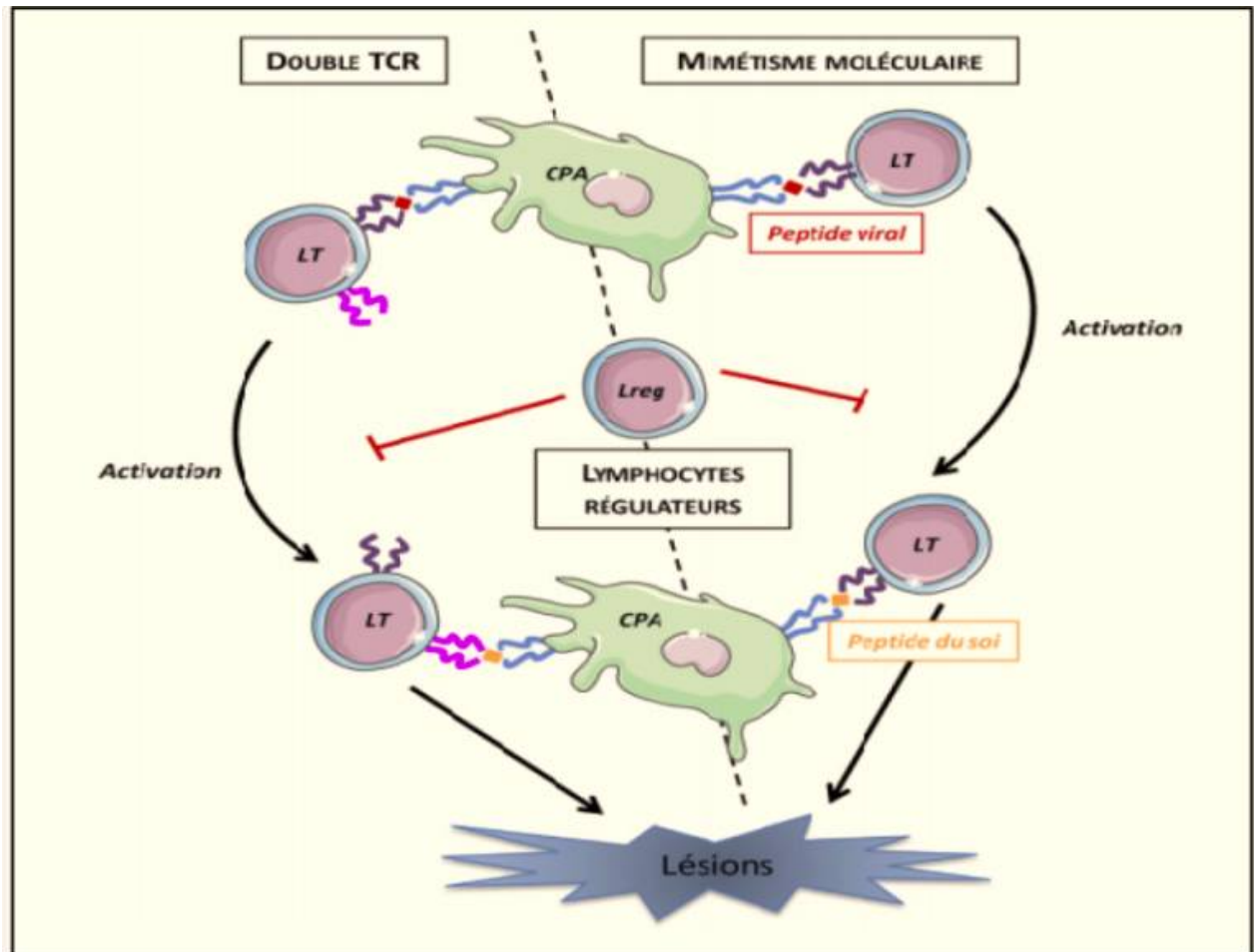


Figure 18: Les mécanismes possibles d'activation des LT auto-réactifs en périphérie (68)

PARTIE III : DIAGNOSTIC DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

À l'heure actuelle, il n'existe aucun test spécifique au diagnostic de la SEP. Cependant, celui-ci est fondé sur un faisceau d'arguments mettant en présence une dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps est combinant des critères cliniques et paracliniques (IRM et LCR) en faveur du caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et enfin sur l'absence d'autre diagnostic selon des critères spécifiques révisés de McDonald et al ainsi que sur des examens complémentaires : analyse des potentiels évoqués (98).

Ainsi, le diagnostic de la SEP est évoqué en associant les critères suivants (98) (99) (100) (101):

- **Dissémination dans le temps (DT)** des lésions : répond à une succession de symptômes neurologiques dans le temps (exemple : une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année qui suit). Elle peut être mise en évidence sur le plan clinique (un mois minimum entre les deux poussées) ainsi que lors des examens paracliniques, soit par l'apparition d'une nouvelle lésion (en hypersignal T2 ou en séquences pondérées T1) sur une IRM (quelque soit le moment de réalisation de cette IRM) ou par présence d'une deuxième lésion rehaussée par le Gd, l'association simultanée des lésions prenant (récentes) et ne prenant pas (anciennes) le contraste ou de bandes oligoclonales (BOC) sur la ponction lombaire (PL) ;
- **Dissémination dans l'espace (DS)** des lésions : se définit par la présence de plusieurs lésions neurologiques localisées sur différentes zones du SNC (exemple : une névrite optique et un syndrome pyramidal ne peuvent pas être expliqués par une seule lésion). Elle peut être mise en évidence par les données cliniques ou par l'examen paraclinique notamment l'IRM : présence d'au moins deux lésions inflammatoires de taille supérieure à 3mm et de localisation différente (corticale ou juxtacorticale, périventriculaire, fosse postérieure, moelle) ;
- Inflammation chronique du SNC (synthèse intrathécale (SI) d'Ig) ;
- Absence de syndrome inflammatoire systémique (NFS, VS, CRP normales) ;
- Absence d'une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

1. Clinique

Les signes cliniques sont variables selon la localisation de la (des) plaque(s). Les symptômes sont très souvent d'installation subaiguë (quelques heures/jour) avec régression, plus rarement insidieux avec aggravation progressive (15%) (98). Les symptômes initiaux les plus fréquents sont moteurs dans 40% des cas, visuels et sensitifs dans 20% des cas (102).

- Troubles moteurs (93) (102) (103)

L'atteinte de la voie pyramidale est responsable d'un déficit moteur, uni ou bilatéral et d'un trouble du tonus (spasticité). Les symptômes révélateurs sont une paraparésie le plus souvent, une hémiparésie ou une monoparésie. L'intensité est très variable, cela peut aller de la simple gêne motrice à type de lourdeur, à un déficit complet d'un membre.

L'atteinte de la voie cérébelleuse donne lieu à des troubles de l'équilibre, de la coordination des mouvements, une hypotonie et une dysarthrie (voix scandée). Cette atteinte apparaît le plus souvent au cours de l'évolution de la maladie, associée à des symptômes pyramidaux.

- Troubles visuels : Névrite optique rétrobulbaire (39) (102) (103) (104)

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) résulte de la formation d'une plaque de démyélinisation au sein du nerf optique. Cette atteinte, souvent révélatrice de la maladie, est presque constante dans la SEP, elle se manifeste au début de la maladie ou au cours de son évolution par une douleur unilatérale aiguë ou subaiguë accentuée par les mouvements oculaires. La NORB se traduit par une baisse rapide, en quelques heures ou quelques jours, de l'acuité visuelle d'un œil. Le fond d'œil est normal au début mais on constate parfois un scotome central et un œdème papillaire. La NORB évolue favorablement en quelques mois. La récupération est complète dans 80% des cas.

Après récupération, il peut survenir à l'effort, ou lors de l'augmentation de la température corporelle (bain chaud), une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (*phénomène d'Uhthoff*).

- Troubles sensitifs (39) (102) (105)

Ils correspondent à des paresthésies : sensations de picotements, de fourmillements, d'engourdissement, de décharges électriques, de ruissellement d'eau sur le corps. Le signe de l'Hermite, caractéristique mais non spécifique à la SEP, est caractérisé par un symptôme sensoriel transitoire décrit par les patients comme une décharge électrique le long du rachis et des membres survenant lorsqu'ils fléchissent leur nuque. Il révèle une atteinte médullaire cervicale.

- Atteinte du tronc cérébral (3) (103)

L'atteinte des nerfs oculomoteurs se manifeste par une diplopie et un nystagmus. L'atteinte du trijumeau aboutit à une névralgie faciale (névralgie du trijumeau) qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune.

Les névralgies trigéminales secondaires à la SEP peuvent affecter les trois branches du nerf trijumeau. À l'inverse des névralgies essentielles, elles se caractérisent par un déficit sensitif associé dans le territoire atteint.

Leur prévalence est estimée à 2% lors de la phase initiale de la maladie mais elles pourraient affecter jusqu'à 35% des patients au cours de l'évolution.

Quant à l'atteinte des voies vestibulaires, celle-ci se manifeste par des troubles de l'équilibre, des vertiges et des nausées lors des changements de position ou de rotation de la tête.

Le tableau I récapitule les différentes formes cliniques du syndrome clinique isolé (SCI).

Terrain

Femme > homme (sex-ratio 2,5)

Âge moyen 30 ans (20–45 ans)

Mode évolutif

Trouble neurologique d'installation rapidement progressive (heures, jours)

Durée >24 heures

Névrinite optique (25%)

Baisse d'acuité visuelle modérée, unilatérale

Douloureuse (90%)

Fond d'œil normal ou œdème papillaire discret

Altération très variable du champ visuel classiquement centro-cæcal,
altération de la vision des couleurs

Récupération spontanée débutant dans les 15 jours

Myélite (35%)

Paresthésies, syndrome cordonal postérieur, niveau sensitif, signe de
Lhermitte

Syndrome pyramidal parfois déficitaire

Atteinte bilatérale asymétrique

Troubles vésico-sphinctériens

Fosse postérieure (20%)

Ophtalmoplégie internucléaire uni ou bilatérale > VI > III, nystagmus
variables

Syndrome cérébelleux, syndrome vestibulaire

Atteinte du V, du VII (plus rare)

Autres (20%)

Hémianopsie latérale homonyme

Hémiparésie

Multifocal

Tableau I: Les formes cliniques du syndrome clinique isolé (106)

1.1. Le syndrome clinique isolé (SCI) et le risque de passage à une SEP

Il s'agit du premier événement clinique apparent évocateur d'une pathologie démyélinisante du SNC. Il faut alors évaluer le risque statistique d'évolution vers une SEP. La première manifestation de la SEP est un SCI chez 85% des patients qui entrent dans l'affection par une forme rémittente (succession de poussées entrecoupées de rémission) et 15% par une forme progressive d'emblée (déficit neurologique lentement progressif sur au moins un an). Plusieurs types de SCI ont été définis. Dans la majorité des cas, cliniquement,

le SCI est monofocal avec atteinte de type NORB, myélite, atteinte du tronc cérébral ou du cervelet, ou atteinte cérébrale hémisphérique. Plus rarement, la présentation clinique peut être multifocale. Toutefois, il n'évolue pas toujours vers une SEP.

Ainsi, la question du diagnostic de SEP se pose dans la grande majorité des cas devant un patient présentant un épisode clinique aigu suggestif de SEP.

Devant une suspicion de SCI, une IRM centrée sur la lésion suspectée comme responsable des symptômes doit être réalisée et doit montrer pour retenir ce diagnostic, une lésion en hypersignal T2, iso- ou hyposignal T1 prenant généralement le Gd. Le bilan du SCI doit comprendre dans tous les cas une IRM cérébrale à la recherche de lésions non symptomatiques évocatrices de maladie inflammatoire démyélinisante de type SEP. Ces lésions asymptomatiques ne sont pas systématiques mais leur présence conforte le diagnostic de SCI et permettent de prédire le risque ultérieur de SEP (37) (106) (107).

Une fois le diagnostic de SCI retenu, il convient de déterminer le risque de passage du SCI à la SEP. Environ 60 % des patients ayant un SCI développeront effectivement dans les dix années suivantes une SEP, c'est-à-dire présenteront au moins un nouvel épisode clinique dans un site différent.

L'application des critères IRM permet de prédire le risque de survenu de SEP cliniquement définie avec une sensibilité de 71 %, une spécificité de 87 % et une valeur prédictive positive (VPP) de 79 %. Ces critères ont pour intérêt de raccourcir le délai diagnostic après le SCI mais ils demandent une expertise neurologique et neuroradiologique, ce d'autant qu'environ 10–15 % des SCI évoluent en SEP radiologiquement définie sans évoluer vers une SEP cliniquement définie.

Lorsque les critères IRM de DS ou DT ne sont pas remplis au premier épisode, une surveillance peut être proposée afin de déterminer si au cours du temps apparaît une dissémination spatio-temporelle des lésions (106) (108) (109) (110) (Figure 19).

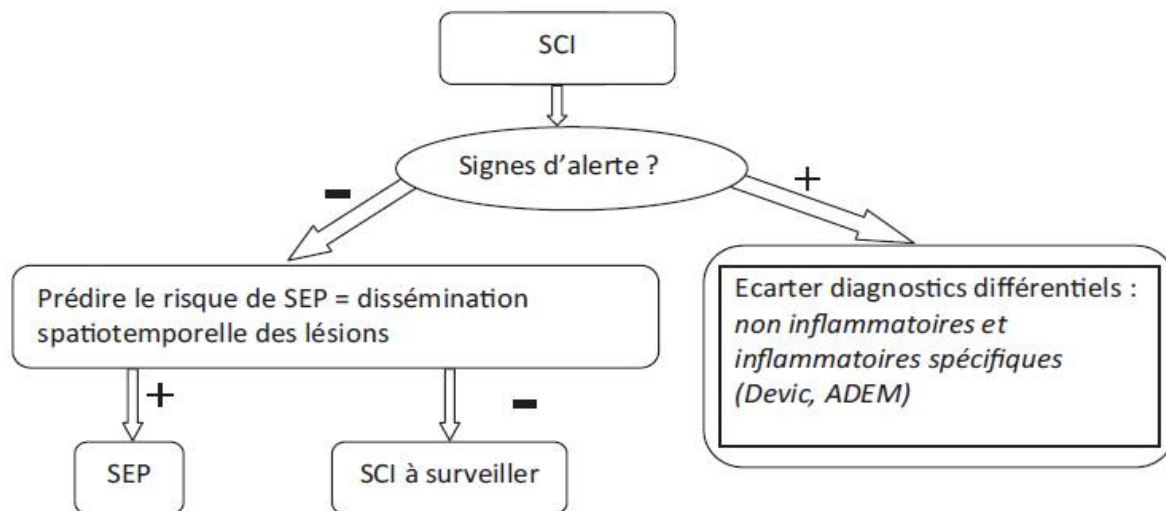


Figure 19: La stratégie du diagnostic de la SEP (106)

Cette surveillance n'est pas codifiée mais en général une IRM est réalisée entre trois et six mois suivant la première. L'analyse du LCR donne des renseignements sur la nature inflammatoire des lésions et de plus apporte des éléments de prédiction du risque indépendants de l'IRM. Elle permet notamment d'être très rassurant quant au risque de SEP (< 5 %) dans le cas d'un SCI avec absence de lésions symptomatiques surajoutées à l'IRM cérébrale et absence de BOC (106) (111).

1.2. Les facteurs pouvant influencer l'évolution

De nombreux facteurs déclenchant des poussées ont été suspectés : infections banales (oto-rhino-laryngologiques, viroses), stress, traumatismes, interventions chirurgicales. Leur responsabilité n'a pas été formellement démontrée. De même, le rôle de certaines vaccinations a été évoqué. Ces dernières années, de nombreuses études ont analysé le rôle des vaccinations dans le déclenchement de SEP ou de poussées de SEP, notamment après vaccination contre l'hépatite B. Aucune association statistique n'est aujourd'hui établie entre cette vaccination et une majoration du risque de survenue de SEP chez des sujets sains. Il n'existe pas non plus de majoration du risque de présenter une poussée après vaccination chez les patients atteints de SEP (112) (113).

1.3. La phase d'état

Au bout de quelques années de développement, les troubles motrices, sensibles, cérébelleuses, crâniennes et sphinctériennes s'aggravent lentement menant à des handicaps dans la vie quotidienne et par ailleurs de nouvelles signes apparaissent, comme des troubles de déglutition et de phonation (114).

1.3.1. Les troubles vésico-sphinctériens et sexuels (3) (58)

Les troubles urinaires les plus fréquents sont l'impériosité mictionnelle (85 %), une incontinence urinaire, une pollakiurie ou une dysurie. En plus de la gêne fonctionnelle, ces troubles favorisent la survenue d'infections urinaires répétées. À cela, s'ajoute fréquemment une constipation.

Les troubles sexuels sont également très fréquents : troubles de l'érection chez l'homme, baisse de la libido et sécheresse vaginale chez la femme.

Les troubles sexuels dans la SEP sont classés en trois groupes en fonction de leurs causes probables :

- Troubles sexuels primaires : ils correspondent à des troubles directement liés à une lésion du SN. Nous pourrions citer par exemple le fait que certaines lésions de la maladie pourraient directement impacter les zones cérébrales impliquées dans la libido ;
- Troubles sexuels secondaires : ils sont attribuables à des symptômes dans lesquels les voies nerveuses associées aux organes génitaux n'interviennent pas directement. Par exemple, les rapports sexuels peuvent être diminués involontairement ou volontairement du fait des troubles vésicaux et sphinctériens qui font craindre une miction involontaire pendant l'acte. Mais il peut s'agir aussi des conséquences de la fatigue, de la spasticité qui peut contrarier la position désirée pendant l'acte intime, ou encore de la faiblesse musculaire ;

- Troubles sexuels tertiaires de la fonction sexuelle : Ils sont imputables à des facteurs culturels et psychosociaux liés au handicap, qui peuvent perturber la vie sexuelle et affective. Par exemple, certaines personnes ont du mal à associer la réalité de leur handicap à une vie sexuelle comblée. Il peut s'agir aussi de changements dans l'estime de soi-même y compris dans l'image que l'on a de son corps. Il est un mécanisme de défense classique qui veut que l'on essaye de se mettre à distance d'un sentiment d'échec.

1.3.2. La fatigue (39) (58) (115)

La fatigue se déclare comme un symptôme quasi constant, très invalidant et le plus fréquemment cité chez les patients atteints de SEP. Celle-ci peut être observée au tout début de la maladie sans qu'elle soit nécessairement corrélée au degré de handicap physique, comme elle peut persister longtemps durant les formes les plus évoluées. La fatigue est l'un des symptômes qui retentit sur la vie sociale des patients et de leurs familles. Sa physiopathologie est mal connue : des troubles de la conduction des fibres nerveuses myélinisées, des troubles du sommeil, une diminution du métabolisme oxydatif musculaire, des facteurs psychiques et une libération de cytokines pro-inflammatoires sont évoqués. En conséquence, une modification de la qualité du sommeil, une diminution de la résistance à l'effort et une réduction des performances physiques et intellectuelles peuvent aboutir à un arrêt prématuré de l'activité professionnelle ce qui rendrait les patients moins aptes à participer aux activités quotidiennes et parfois entraîner une dépression et une désocialisation.

1.3.3. Les troubles cognitifs (3)

Les troubles cognitifs sont présents dès le début de la SEP. Leur fréquence augmente des SCI aux formes rémittentes puis progressives. Ils concernent 40% à 70% des patients atteints de SEP.

Dès les stades très précoces de la maladie, les troubles cognitifs ont un impact important sur la qualité de vie personnelle, familiale et sociale des patients, en particulier sur les activités professionnelles et le maintien au travail, indépendamment des atteintes motrices.

D'autres symptômes peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie, notamment l'apraxie et les troubles de concentration et de mémoire sur les faits récents. Toutefois, il peut exister une altération du caractère et du comportement avec tantôt une euphorie, tantôt un syndrome dépressif. Par ailleurs, un signe de démence peut apparaître chez quelques patients au bout de quelques années d'évolution de la maladie chez des patients plus âgés.

1.3.4. La douleur (3)

La douleur est rarement le premier symptôme auquel on pense lorsqu'on évoque le diagnostic de la SEP. Bien que non prise en compte dans l'évaluation habituelle du handicap, notamment via l'EDSS (Expanded Disability Status Scale), elle constitue néanmoins un symptôme fréquent et invalidant.

Parmi les nombreux signes et symptômes en rapport avec la SEP, la douleur est fréquente, avec une prévalence évaluée à 63 % dans une méta-analyse récente.

D'une part, la douleur existe dès le début de la maladie. Ainsi, 74% des patients avaient une plainte douloureuse dès le diagnostic. D'autre part, une large étude épidémiologique a montré une prévalence des douleurs de 79%, environ 50% des patients souffrant de douleurs neuropathiques et 46% de migraines. De plus, il existait une co-occurrence fréquente de ces deux symptomatologies, 32% des patients souffrant à la fois de douleurs neuropathiques et de migraines. En plus d'être très fréquente, la douleur a un impact négatif sur la qualité de vie.

1.3.5. Les troubles de la communication (116)

Les capacités communicationnelles varient en fonction des périodes de poussées, de la fatigue et de l'évolution de la maladie. La dysarthrie est le trouble le plus fréquent chez les patients atteints de SEP (40 à 50 %). Elle est majorée par la faiblesse musculaire de la sphère orofaciale et l'altération des capacités respiratoires. Elle est caractérisée par une anomalie de l'intensité de la voix, une modification de la qualité vocale et une perturbation de l'accentuation, qui est décrite comme excessive et uniforme (dysprosodie).

1.3.6. Le phénomène d'Uhthoff (117)

Le signe d'Uhthoff correspond à l'apparition ou l'aggravation d'un symptôme tel qu'un flou visuel, des paresthésies ou un signe de l'Hermitte lors de l'effort ou de fortes chaleurs. Ils ne correspondent habituellement pas à des poussées en tant que telles car la symptomatologie s'estompe à la fin de l'effort ou de la stimulation calorique. Lorsqu'il survient au début de la maladie, le diagnostic de SEP est difficile à évoquer devant ce type de symptômes mais ils sont plus souvent observés comme séquelles d'un épisode neurologique.

Le tableau II résume les principaux signes cliniques retrouvés à la phase initiale et à la phase d'état dans la SEP.

Symptômes	Phase initiale	Phase d'état
Neuropathie optique	20-25 %	70-80 %
Troubles moteurs	20 %	80-90 %
Troubles sensitifs	20-25 %	70-80 %
Nerfs crâniens (III, V, VI, VII)	5-10 %	30-40 %
Douleurs	5 %	50-60 %
Syndrome cérébelleux	10 %	60-70 %
Syndrome vestibulaire	5 %	30-40 %
Troubles vésico-sphinctériens	5 %	70-80 %

Tableau II: Les principaux symptômes retrouvés dans la sclérose en plaques à la phase initiale et à la phase d'état (117)

1.4. Les formes cliniques évolutives

Les classifications évolutives de la SEP reposent sur la notion de poussées et de progression. La SEP se caractérise par une alternance de phases « d'emballements » du système immunitaire avec une augmentation de l'activité délétère de ce dernier vis-à-vis de la myéline du SN. Cette modification de comportement se traduit alors par un ou plusieurs symptômes (moteurs, sensitifs...etc.) en fonction de la zone nerveuse concernée. On appelle cet épisode une **poussée inflammatoire**. La majeure partie du temps, cette phase est suivie d'une accalmie, caractérisée par une diminution de l'attaque de la myéline ayant pour

conséquence une absence de symptômes. Cette période de repos est appelée phase de **rémission**, épisode durant lequel le SN tente de cicatriser et ainsi de limiter les séquelles durables : c'est la forme **récurrente-rémittente (SEP-RR)**.

Avec la répétition des poussées, un handicap résiduel peut apparaître et évoluer progressivement vers une forme **SP** de la maladie, caractérisée par des poussées de moins en moins fréquentes, mais au cours de laquelle les séquelles neurologiques s'installent et s'aggravent progressivement.

Dans 15% des cas, les premiers symptômes neurologiques surviennent dès le début et s'aggravent de manière progressive et irréversible. Les poussées sont moins fréquentes ou très peu individualisées, on parle alors de la forme **primaire progressive (SEP-PP)** de la maladie. Dans cette forme, on peut observer des périodes de stabilisation, voire des poussées, on parle alors de formes **progressives rémittentes (SEP-PR)** (39) (106) (118) (119).

En partant de cette observation, on peut distinguer quatre grands profils de SEP (Figure 20).

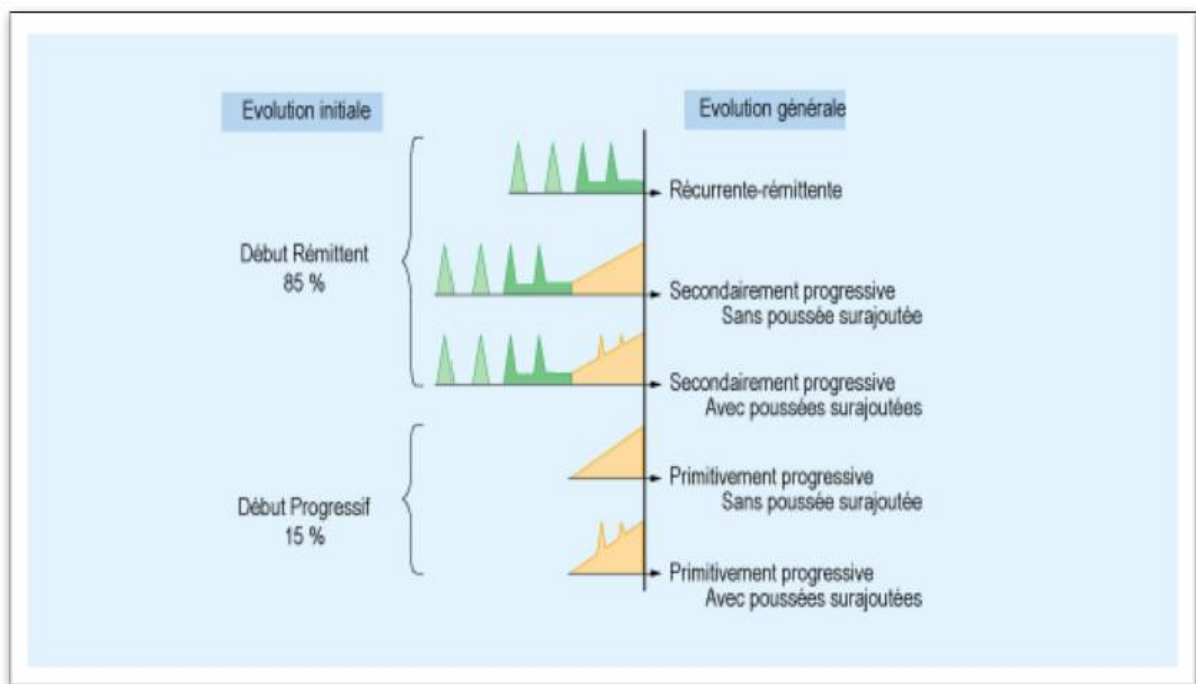


Figure 20: Les profils d'évolution de la SEP (120)

1.4.1. La forme récurrente-rémittente (SEP-RR) (39) (119)

Il s'agit du profil le plus régulièrement rencontré chez les patients en début de pathologie (entre 75 et 85% des patients malades). On observe une phase de poussée d'une durée significative (au moins 24h) avec une symptomatologie associée, puis un retour à l'état initial sans séquelles invalidantes. Le patient présente donc une alternance de phases sans persistance de handicap en interphase (Figure 20). Deux poussées sont considérées comme différentes l'une de l'autre lorsqu'une durée d'au moins 30 jours les sépare. Ces poussées sont difficilement prévisibles même si certains schémas prédictifs semblent se dessiner (les spécialistes parlent le plus souvent d'une période de répit entre deux poussées de l'ordre de 18 mois). La forme SEP-RR n'est, pour la plupart des patients, qu'un stade temporaire de la pathologie, dans la majorité des cas, les attaques répétées du SN par le système immunitaire, associée à l'incapacité du système immunitaire à museler les cellules immunitaires auto-réactives entraînent l'apparition de séquelles durables et de gravité croissante. La fin d'un cycle de « poussées-remissions » est le signe d'un passage du patient vers une forme plus agressive de la pathologie.

1.4.2. La forme primaire progressive (SEP-PP) (39) (119)

Cette forme est caractérisée quant à elle par une progression continue de la maladie dès son début avec, de temps en temps, des périodes de stabilité (Figure 20). Mais ces phases de plateau ne permettent que des améliorations mineures et temporaires. La forme PP concerne 10 à 15% des patients en début de SEP. Ces patients présentent un déficit des fonctions neurologiques dès le début de la maladie, sans poussées aiguës.

1.4.3. La forme secondairement progressive (SEP-SP) (119)

Généralement, les patients présentant une forme initialement rémittente, seront par la suite confrontés à une évolution progressive constante de la maladie avec ou sans poussées surajoutées, avec ou sans période de rémission clinique ou de plateau (Figure 20). Lors de cette deuxième phase de la pathologie, le patient développe des séquelles plus importantes qui ne régressent pas en phase de rémission, et l'on observe une dégradation de l'état général avec mise en place progressif de handicaps d'importance variable (dégradation de la qualité de vie). C'est la répétition des poussées en forme RR qui est à l'origine d'une dégradation trop

importante du SN. On pourrait parler d'un « point de non-retour » à partir duquel l'atteinte nerveuse devient trop généralisée pour permettre d'assurer des fonctions neurologiques normales. Ainsi, les séquelles nerveuses ne sont plus à l'origine de symptômes passagers mais deviennent alors facteurs de handicaps invalidants pour le patient.

Près de 50% des patients ayant une forme SEP-RR vont développer une SEP-SP après dix ans d'évolution, et pour 90% des cas après 25 ans d'évolution.

1.4.4. La forme rémittente progressive (SEP-RP) ou progressive à rechutes (39) (119)

Cette forme se manifeste pour sa part par une progression de la maladie depuis son début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération. La progression se poursuit pendant la période comprise entre deux rechutes (Figure 20). Mais, quel que soit le mode d'évolution, il semble exister un seuil de progression du handicap clinique, à partir duquel débute une neurodégénérescence « programmée ».

1.5. La grossesse et la SEP : Cas particulier

Il existe durant la grossesse une diminution très importante de la fréquence des poussées, essentiellement au cours du troisième trimestre et puis une augmentation de celles-ci lors du premier trimestre après l'accouchement chez 1/3 des patientes. Le taux de poussées diminuait ensuite au cours des deux années suivant l'accouchement et retrouvait son taux d'avant la grossesse (121) (Figure 21). Cette évolution s'explique par les modifications du statut hormonal durant la grossesse et lors de la naissance.

Cette diminution du taux de poussées pendant la grossesse serait due à l'augmentation du taux d'hormones sexuelles. En effet, la grossesse correspond à une période pour l'organisme féminin d'acceptation immunologique du non-soi provenant des antigènes fœtaux issus du père. Cette situation immunologique est due à l'effet immunomodulateur des hormones sexuelles dont le taux est très élevé pendant la grossesse : les œstrogènes stimulent la sécrétion des cytokines Th-2 anti-inflammatoires (IL-6, IL-10) permettant d'antagoniser les cytokines Th-1 et Th-17 pro-inflammatoires. Quant à la progestérone, elle permet également de favoriser le développement des LT-h2 anti-inflammatoires. De plus, une augmentation des LTreg a été observée chez les femmes durant la grossesse (122).

Les différentes études réalisées concluent toutes à l'absence de l'augmentation du risque de stérilité, de fausse couche, de prématurité et de prééclampsie chez les patientes présentant une SEP. Le taux de complications est identique à celui des femmes indemnes de SEP. Les nouveau-nés ne présentent pas plus de complications que ceux nés de mère non malade.

En ce qui concerne l'analgésie péridurale et l'allaitement, il ne semble pas y avoir d'effets néfastes sur l'évolution du handicap et le taux de poussées en post-partum. Une étude a même montré qu'un allaitement exclusif pouvait réduire la fréquence des poussées en post-partum. Les indications de césarienne ou de déclenchement de l'accouchement ne sont pas modifiées par la SEP, elles sont identiques à celles d'une femme non atteinte de la maladie (123).

L'accouchement se déroule sans risque particulier. En revanche, 10% des patientes présentant une SEP expriment une reprise des poussées fréquemment observée pendant le trimestre qui suit l'accouchement. Au total, il n'y a pas plus de poussées au cours de l'année de grossesse (9 mois de grossesse et 3 mois après l'accouchement) que pendant l'année précédant celle-ci. Par ailleurs, le fait d'avoir eu des enfants ne semble pas constituer un facteur d'aggravation de la maladie sur le moyen ou le long terme (121) (124) (125) (126).

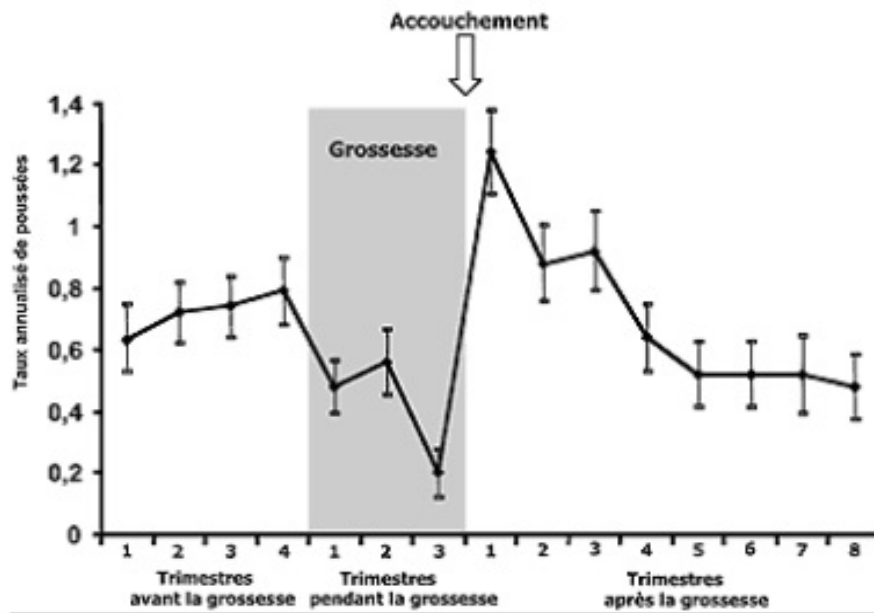


Figure 21: Les taux annualisés de poussées avant et durant la grossesse et dans les deux années suivant l'accouchement (121)

2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'examen paraclinique de choix le plus approprié et utile qui occupe une place fondamentale dans le diagnostic positif et différentiel de la SEP. L'IRM cérébrale, voire médullaire, réalisée pour le bilan étiologique d'une SEP, permet d'éliminer une pathologie morphologiquement repérable et peut montrer la dissémination temporospatiale des lésions inflammatoires du SNC en mettant en évidence des signaux touchant la substance blanche notamment une visualisation précise des « plaques » de tissu glial caractéristiques d'une SEP (Figure 22).

Au niveau cérébral, on reconnaît que les hyper signaux vus lors d'une IRM sont caractéristiques d'une SEP lorsqu'ils sont disséminés dans l'espace (encéphale et moelle épinière), mais également dans le temps (témoins de la notion de phases de poussées entraînant la formation de nouvelles lésions et de phases de rémissions durant lesquelles les IRM du patient sont semblables).

L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2/FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery). Certaines lésions, surtout celles qui sont très démyélinisées très destructrices ou celles qui sont simplement très œdémateuses, apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T1 (127).

Des notions simples sont souvent retenues sur l'apport de ces séquences (128) :

- Le T2 permet d'estimer la charge lésionnelle ;
- Le T1 peut donner une information sur la présence de lésions anciennes et irréversibles (trous noirs) ;
- Et le Gd sur les lésions actives et récentes. Les informations obtenues sont utiles au stade diagnostique, en association aux données cliniques et de la PL, pour remplir les critères de DS et DT (129). L'information obtenue est également pronostique, permettant, au stade précoce de la maladie (premier événement démyélinisant/SCI) d'identifier les patients à haut risque de confirmer une SEP et susceptibles de bénéficier d'un traitement de fond précoce (128).

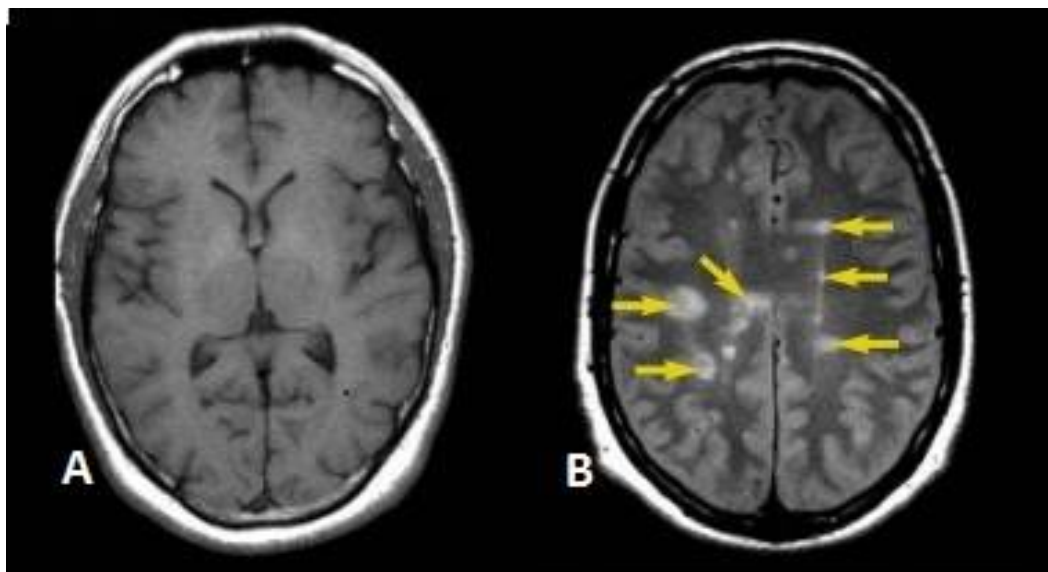


Figure 22: L'imagerie par résonnance magnétique du cerveau (130)

A : IRM d'un cerveau d'une personne saine

B : IRM d'un cerveau d'un patient atteint de la SEP

2.1. L'imagerie pondérée T1

Ces séquences anatomiques ont un faible contraste. Les lésions sont un peu plus foncées que la substance blanche, communément appelées lésions hypointenses ou « trous noirs » (la substance grise est grise, la substance blanche est blanche, le LCR est noir, la graisse est blanche).

Les analyses post mortem ont rapporté une corrélation entre les hypointensités T1 (trous noirs) et la densité axonale (128). Les zones en hyposignal modérées ne persistent pas au cours de l'évolution de la maladie. Ils seraient en rapport avec un œdème réversible ou une démyélinisation partielle, tandis que les hyposignaux persistants, dont le signal est proche de celui du LCR « trous noirs » traduisant une destruction tissulaire avec perte axonale permanente. L'importance de l'hypointensité T1 serait donc un reflet de la destruction matricielle et de la perte axonale (131).

2.2. L'imagerie pondérée en T2/FLAIR

Contrairement aux séquences pondérées T1, le contraste est inversé: les lésions sont dites en hypersignal. Les plaques apparaissent plus claires que la substance blanche (la substance grise est blanche, la substance blanche est grise, le LCR est blanc, la graisse est blanche) (Figure 23). Les lésions inflammatoires récentes de SEP apparaissent en hypersignal ce qui est attribué à la présence d'œdème vasogénique. Les lésions aiguës et chroniques apparaissent comme des plages de signal hyper intense. Ces hypersignaux ne sont pas spécifiques d'un mécanisme pathologique et traduisent un ensemble d'inflammation, œdème, démyélinisation, perte axonale et gliose (128) (132).

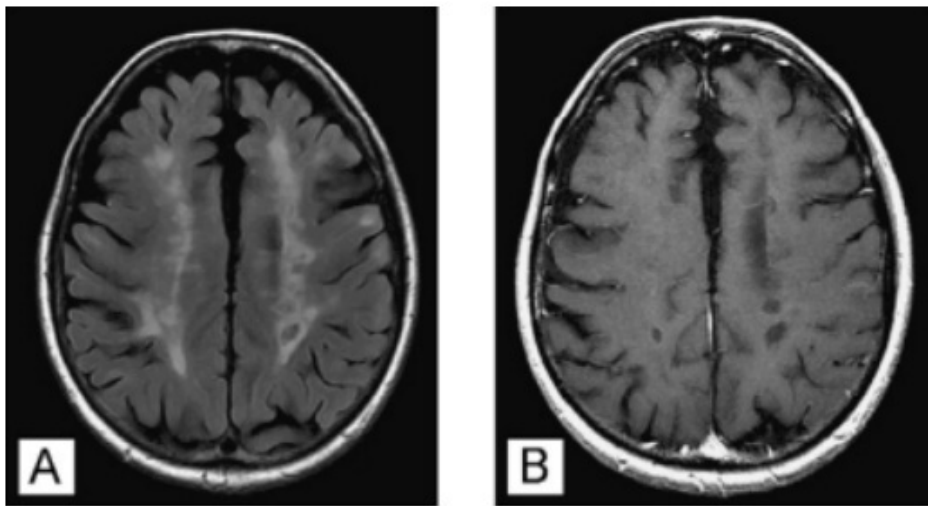


Figure 23: L'IRM cérébrale en séquence pondérée (133)

A : FLAIR

B : T1 Gadolinium

2.3. L'imagerie pondérée T1 après injection de chélates de Gd

Le Gd sur les lésions actives et récentes permettant de détecter des zones de rupture de la BHE secondaire à l'inflammation et ainsi visualiser les lésions actives. Après injection de Gd, on observe ainsi une coloration blanche et très intense de la lésion. Cette augmentation de contraste montre ainsi l'existence d'une rupture de la BHE et donc d'une activité inflammatoire évolutive ou « plaque active ». Certaines lésions, les plus récentes sont donc rehaussées par le Gd tandis que les lésions plus anciennes ne le sont pas (128) (Figure 24).

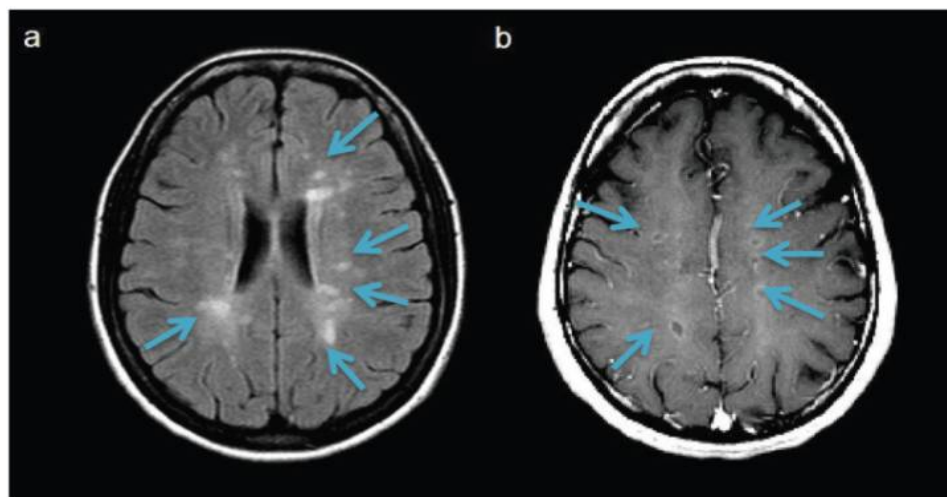


Figure 24: L'IRM cérébrale (134)

a: IRM cérébrale en T2

b: Lésions T1 prenant le Gd (Les lésions sont signalées par les flèches bleues)

Une IRM médullaire peut être réalisée en plus, notamment si le nombre et la localisation des hypersignaux ne semblent pas suffisants pour poser le diagnostic. Elle présente un intérêt diagnostique particulier lorsque l'IRM cérébrale est normale. Devant une symptomatologie clinique évocatrice, une IRM cérébrale normale ne doit pas faire éliminer l'éventualité d'une SEP, tant que la moelle épinière n'a pas été explorée. Ces lésions se situent plus fréquemment à l'étage cervical, s'étendent en hauteur sur moins de deux segments rachidiens, asymétriques sur les coupes axiales et prédominent dans la partie postérieure de la moelle. Un élargissement médullaire segmentaire peut être noté en phase aigüe ainsi qu'une prise de contraste (135).

La coexistence de lésions anciennes (non rehaussées par le Gd) et de lésions récentes rehaussées, témoigne de la DT, et une atteinte de plusieurs régions du SNC témoigne de la DS.

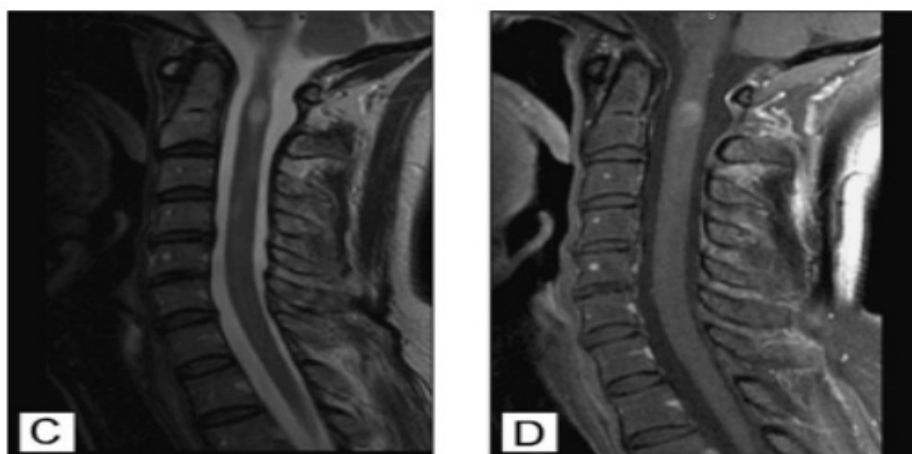


Figure 25: L'IRM médullaire (133)

C : IRM médullaire en séquence pondérée T2

D : T1 Gd

2.4. L'évolution des critères IRM de diagnostic de la SEP

Le tableau III ci-dessous regroupe l'évolution des critères IRM de DS et DT : critères McDonald révisés en 2001, 2005, 2010 et 2017.

	McDonald2001	McDonald2005	McDonald2010	McDonald2017
DS	≥3 des 4 critères de Barchof-Tintoré : -9 lésions en T2 ou ≥1 lésion se rehaussant après injection de Gd ≥3 lésions périventriculaires -1 lésion juxtacorticale -1 lésion infratentorielle 1 lésion médullaire peut remplacer une lésion encéphalique dans le décompte total des lésions	≥3 des 4 critères de Barchof-Tintoré : -9 lésions en T2 ou ≥1 lésion se rehaussant après injection de Gd ≥3 lésions périventriculaires -1 lésion juxtacorticale -1 lésion infratentorielle 1 lésion médullaire peut remplacer une lésion infratentorielle Chaque lésion médullaire peut être incluse dans le décompte total des lésions	≥1 lésion dans ≥ 2 localisations évocatrices suivantes : -périventriculaire -juxtacorticale -sous-tentorielle -médullaire En cas d'atteinte du tronc cérébral ou de syndrome médullaire, la lésion symptomatique est exclue des critères diagnostiques et ne participe pas au compte des lésions	≥1 lésion dans chacun de ≥2 emplacements caractéristiques : -périventriculaire -juxtacorticale/corticale -infratentorielle Toutes les lésions dans les régions symptomatiques incluses
DT	1 lésion se rehaussant après injection de Gd au moins 3 mois après le début du SCI	1 lésion se rehaussant après injection de Gd au moins 3 mois après le début du SCI Ou 1 nouvelle en T2 comparativement à une IRM de référence faite au moins 30 jours après le début du SCI	Présence simultanée de lésions asymptomatiques se rehaussant et ne se rehaussant pas après injection de Gd sur une IRM de suivi à n'importe quel moment par rapport à l'IRM initiale	Une nouvelle lésion T2 sur l'IRM de suivi, peu importe le moment de l'examen de base Lésions concomitantes, renforcées ou non, symptomatiques ou asymptomatiques. Les lésions du nerf optique sont une exception

DS : Dissémination spatiale

DT : Dissémination temporelle

Tableau III: L'évolution des critères de l'imagerie par résonnance magnétique de dissémination spatiale et temporelle: Critères McDonald (136)

3. Potentiels évoqués (PE)

Les PE sont une activité électrique qui consiste à soumettre un patient à une stimulation permettant d'explorer d'éventuels troubles de conduction ainsi que de démontrer la présence de lésions (plaques) en complément aux examens paracliniques, en particulier l'IRM, suite aux atteintes de la myéline causées par la SEP. (137).

Ce sont des potentiels électriques recueillis sur le scalp après une brève stimulation spécifique. Ils sont caractérisés par une succession d'ondes dont la latence, la polarité et l'amplitude sont parfaitement identifiées en fonction de chaque type de stimulation. Les voies axonales que l'on peut explorer sont visuelles (potentiels évoqués visuels [PEV]), auditives (potentiels évoqués auditifs [PEA]), sensitives (potentiels évoqués somesthésiques [PES]) et motrices (potentiels évoqués moteurs [PEM]) (Figure 26). Le PEV est le seul qui puisse contribuer au diagnostic de la SEP dans sa forme SEP-PP d'après les critères de McDonald en complément de l'IRM cérébrale. Il analyse la conduction de l'influx nerveux qui passe à travers le nerf optique en mesurant ainsi le temps nécessaire entre la transmission d'un stimulus visuel et la réponse du cerveau. Un flash de lumière non structurée, présenté à basse fréquence a initialement été employé pour produire la stimulation lumineuse (PEV flash) (112).

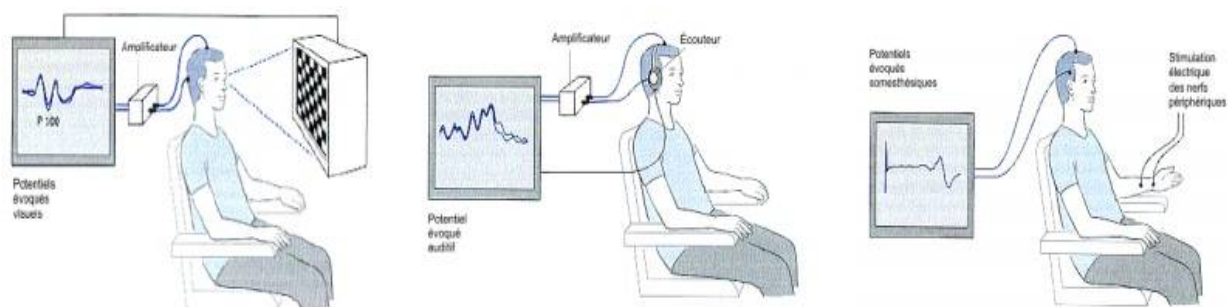


Figure 26: La représentation de l'examen des potentiels évoqués (138)

4. Apport de la biologie dans le diagnostic de la SEP

L'analyse du LCR garde un intérêt principal devant une présentation clinico-radiologique atypique ou incomplète et dans les formes SEP-PP (106)(139).

Elle peut être importante pour :

- Mettre en évidence une SI d'IgG, témoin d'une réaction immunitaire locale (augmentation de l'index IgG et/ou présence de BOC) : seul élément biologique utile au diagnostic positif de la SEP, cependant non spécifique (140);
- Evoquer des diagnostics différentiels de la SEP (pléiocytose > 50/mm³, protéinorachie > 1g/l) (58);
- Evaluer le risque de conversion en SEP devant un SCI, c'est-à-dire un premier événement clinique démyélinisant, pouvant affecter de manière isolée ou simultanée les nerfs optiques, le tronc cérébral, la moelle épinière ou, moins fréquemment, les structures supratentorielles du cerveau (107) : la présence de BOC IgG dans le LCR augmente significativement le risque de conversion en SEP (141) (142).

Il est à noter que l'analyse du LCR a gardé une place dans les critères de McDonald de 2001 (incluant les données de l'IRM) (143) et dans la version révisée en 2005 (129) aussi bien pour la SEP-RR que pour la SEP-PP. En revanche, les données du LCR ont été omises des critères de McDonald de 2010 (qui ont simplifié les critères IRM) (144) notamment pour la SEP-RR.

4.1. La phase pré-analytique

Le prélèvement du LCR doit être réalisé de manière concomitante avec un prélèvement sanguin.

4.1.1. Le prélèvement du sang

Le prélèvement veineux est effectué sur un tube sec à température ambiante. Après coagulation complète, le sérum est séparé par centrifugation pendant 15 minutes à 3000 tours/minute (145).

4.1.2. Le prélèvement du LCR (145)

Le prélèvement du LCR est un geste médical effectué par une PL généralement entre la 3^{ème} et 4^{ème} vertèbre lombaire. Le patient est installé assis (ou parfois sur le côté), le dos le plus rond possible afin de bien dégager le massif rachidien. Le geste en lui-même excède très rarement 15 minutes (Figure 27).

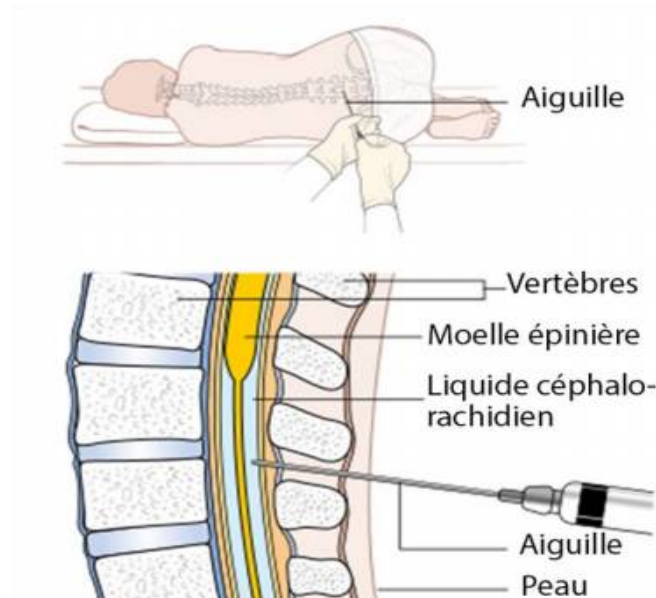


Figure 27: Le prélèvement du LCR par ponction lombaire (145)

La PL peut être réalisée sous anesthésie locale, effectuée le plus souvent à l'aide d'un patch posé sur la peau. La zone de ponction est soigneusement désinfectée, le médecin est équipé de gants stériles. Il utilise une aiguille spécifique (longue, fine, creuse et équipée d'un stylet) en l'introduisant sur la ligne médiane, presque à la perpendiculaire de la peau, jusqu'à traverser la dure-mère et être ainsi au contact du LCR. La bonne position de l'aiguille est vérifiée en retirant le stylet et le LCR est recueilli dans des tubes spécifiques stériles, destinés aux examens biochimiques, cytologiques et bactériologiques.

La PL peut être aidée grâce au contrôle du positionnement de l'aiguille par échographie ou scanner, ce qui est parfois effectué lorsque le dos est très arthrosique et qui rend difficile le geste. Dans ce cas de figure, la PL sera réalisée dans le service de radiologie.

4.1.3. Le transport au laboratoire

Le transport au laboratoire doit être réalisé dans les plus brefs délais. Le LCR et le sérum peuvent être conservés au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant une semaine ou congelés à -20°C jusqu'à un mois si l'examen est différé (145).

4.2. La phase analytique

4.2.1. L'examen macroscopique du LCR (22)

- Un liquide clair nommé souvent eau de roche, correspond à un liquide normal ou pathologique (cas des méningites virales, tuberculeuses, mycosiques et leptospires) ;
- Un liquide trouble ou purulent (eau de riz), correspond à une réponse leucocytaire marquée, traduisant généralement une méningite bactérienne, ou plus rarement une réaction méningée inflammatoire microbienne ;
- Un liquide hématique est rencontré en cas de piqure de l'un des vaisseaux au cours de la PL, plus marqué dans le premier tube que dans le dernier avec souvent formation d'un petit caillot ;
- Un liquide sanglant ou jaune (anciennement appelé xanthochromique), dans les trois tubes, évoquant une hémorragie méningée, sans toutefois éliminer systématiquement une méningite.

4.2.2. L'examen cytologique du LCR

L'analyse cytologique a pour rôle d'étudier le nombre et le type des cellules présentes dans le LCR. Elle nécessite un prélèvement d'un minimum de 500µL de LCR (146). Ce volume minimum est important à respecter puisqu'il conditionne la proportion de faux négatifs. En effet, le taux de faux négatifs diminue lorsque le volume analysé augmente.

Après réception au laboratoire, l'échantillon est traité le plus rapidement possible. Celui-ci est homogénéisé par une dizaine de retournements manuels lents. Les éléments cellulaires (leucocytes, hématies) sont dénombrés dans une cellule quadrillée ou hématimètre conventionnel réutilisable de type cellule de Nageotte ou de Malassez ou à usage unique. Avant comptage des hématies et des éléments nucléés, il convient de laisser se déposer les éléments dans la chambre de comptage 3 à 5 minutes (147).

La formule cytologique est réalisée, après un enrichissement cellulaire soit par centrifugation à 1000 tours/minutes soit par centrifugation sur Cytospin Shandon avec addition de quelques gouttes d'une solution de protéines à 600 tours/minute pendant 6 minutes, sur le frottis fixé à l'air et coloré au May Grünwald Giemsa (MGG) (148).

Le résultat est exprimé en nombre de leucocytes et d'hématies par mm³.

4.2.3. Le dosage des protéines totales dans le LCR

Les méthodes turbidimétriques, méthode à l'acide sulfosalicylique à 3%, à l'acide trichloracétique à 3%, ont été progressivement abandonnées en raison de la réactivité variable des protéines vis-à-vis des réactifs. Par la suite, ce sont les méthodes colorimétriques automatisables tel qu'au rouge de Pyrogallol qui ont été utilisées. Cette méthode repose sur l'action du complexe Rouge de Pyrogallol-Molybdate sur les protéines qui se traduit par une réaction colorée. Le maximum d'absorption passe alors de 467 nm à 598 nm. La densité optique mesurée à 598 nm est proportionnelle à la concentration de la solution en protéines. Actuellement, les techniques turbidimétriques au chlorure de benzéthonium commencent à être de plus en plus utilisés (149).

4.2.4. L'examen immunologique du LCR

Dans le cadre du diagnostic de la SEP, les conférences de consensus ont établi une liste de recommandations sur l'examen immunologique du LCR afin d'affirmer l'origine inflammatoire des anomalies du SNC (150) (151). Celui-ci est réalisé sur le couple LCR-sérum d'un même patient. La mise en évidence d'une SI d'Ig peut se faire soit par (152)(153) :

- **Une analyse quantitative** des IgG (voire A et M) et de l'albumine présentes dans le LCR comparativement au sérum. Ce dosage a pour objectif d'évaluer à la fois l'état de perméabilité de la BHE, ainsi qu'une éventuelle SI. La mise en évidence de la SI se fait par calcul de l'Index IgG et son interprétation selon le diagramme de Reiber ;

- **Une analyse qualitative** à la recherche de BOC d'Ig (principalement les IgG) par isoélectrofocalisation (IEF), technique de référence. En effet, le diagnostic de réaction inflammatoire repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale des Ig du LCR. Chez les personnes atteintes de SEP, ces bandes ne sont pas présentes dans leur sérum, montrant ainsi une SI d'Ig et donc un processus inflammatoire limité au SNC.

4.2.4.1. Les techniques quantitatives

La mesure des taux d'IgG et d'albumine dans le LCR et le sérum se fait en parallèle par les mêmes techniques immunologiques : immunonéphélométrie cinétique ou immunoturbidimétrie. Le dosage permet le calcul des index de production locale et de rupture de la barrière hémato-méningée (BHM) (154). Il est à savoir que la fiabilité des techniques quantitatives peut baisser même dans le cas d'une faible contamination sanguine (155).

Ces méthodes mettent en œuvre la précipitation de la protéine à doser par son anticorps spécifique (immunoprécipitation). Les complexes antigènes-anticorps ainsi formés en solution peuvent disperser la lumière de façon considérablement plus importante que les antigènes ou anticorps libres, et ceci avec une intensité proportionnelle (sous certaines conditions) au nombre de complexes (Figure 28). Les longueurs d'ondes utilisées varient entre 250 et 350 nm. La mesure de la lumière diffusée est effectuée à 90° par rapport à la lumière incidente (156). La néphélométrie et la turbidimétrie sont des techniques voisines mais la néphélométrie est considérée comme la technique de référence.

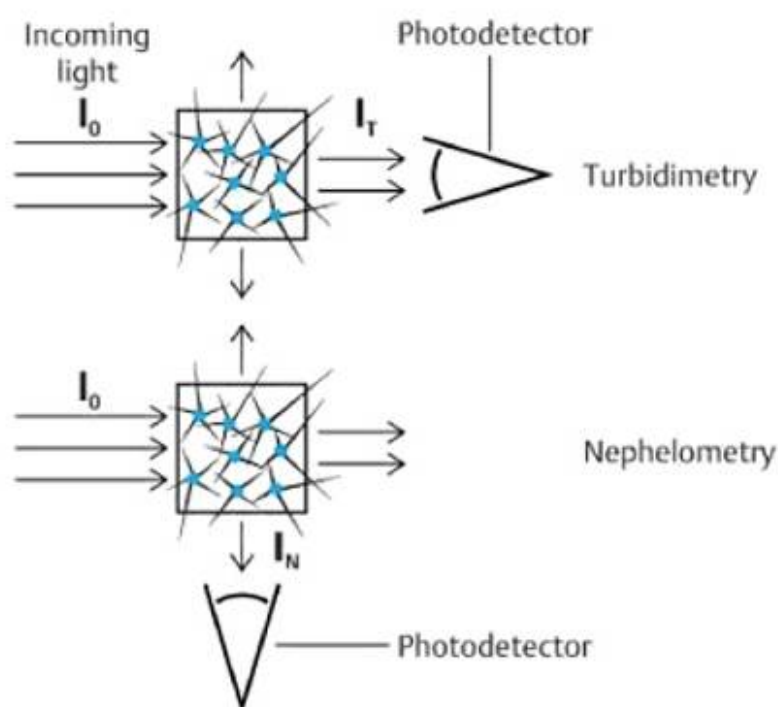


Figure 28: Le principe de mesure en néphélométrie et turbidimétrie (157)

4.2.4.2. Les techniques qualitatives

La SI d'IgG est mise en évidence par la présence de BOC d'IgG spécifiques au LCR. Plusieurs méthodes de détection des BOC, de sensibilité et spécificité variables, sont disponibles. Le principe est le même : après ajustement de leur concentration en IgG, les échantillons du LCR et du sérum sont déposés côte à côte pour une comparaison fiable des profils de répartition des IgG (155).

- Electrophorèse sur agarose haute résolution

L'électrophorèse est une technique de séparation des molécules chargées sous l'influence d'un champ électrique. La migration des particules dépend de leur charge influencée par un pH donné (utilisation d'une solution tampon) et de leur taille. C'est ainsi que les protéines ayant toutes la même charge, procèdent à une migration électrophorétique à travers les mailles du gel et vont être séparées en fonction de leur taille. Après la migration, le gel est ensuite fixé dans une solution alcoolacétique, puis une étape de coloration et séchage est réalisée. Cette technique de séparation nécessite une concentration au préalable du LCR (152) (158) (159).

- Immunofixation comparative du couple LCR/sérum (159) (160) (161)

Cette technique adaptée aux LCR non concentrés, est réalisée sur gel d'agarose HYDRAGEL 6 CSF® de Sebia, après électrophorèse haute résolution, sur le semi-automate Hydrasis® Sebia. L'immunofixation comporte par ailleurs une étape manuelle qui consiste à ajuster les concentrations en IgG du LCR et du sérum à 10mg/L par dilution puis à les déposer sur un gel d'agarose à 0,8%. Par la suite, une migration électrophorétique s'effectue pendant 17 minutes à 10 Watt. Elle est réalisée ensuite sur le semi-automate par incubation avec l'immun sérum caprins conjugué à la peroxydase (anti-G, anti-kappa, anti-lambda) pendant 10 minutes. La révélation des complexes IgG/anti-IgG se fait directement dans le gel par le réactif TTF3 (substrat de la peroxydase) en présence d'eau oxygénée.

- Isoélectrofocalisation du couple LCR/sérum avec immunorévélation des IgG (IEF) (152) (159) (162) (163)

En complément à l'immunofixation des IgG, l'IEF est une méthode réalisée sur gel d'agarose ou de polyacrylamide qui consiste à séparer des protéines en fonction de leur point isoélectrique, dans un gradient de pH créé par des ampholytes de pH 3.5 à 10. Celle-ci

comporte une étape de dilution du sérum afin d'obtenir une même concentration d'IgG et du LCR. Ensuite, à l'aide d'une micropipette, un volume de 5µl de LCR et du sérum est déposé sur la surface du gel à 2 centimètres de l'anode. La migration est effectuée sous un voltage maximum de 2000 volts et 15 watts maximum à 15°C pendant 37 minutes.

Le point isoélectrique d'une protéine dépend à la fois de la séquence protéique et de la glycosylation. Au point isoélectrique, sous un fort voltage, la charge globale des protéines est nulle. Elles s'immobilisent dans le gel en bandes plus ou moins fines.

L'immunorévélation des IgG peut se faire selon 3 procédés :

- Immunofixation des IgG directement dans le gel ;
- Sur membrane de nitrocellulose (Figure 29) ou de polyvinylidene difluoride (PVDF-P) après un transfert passif ;
- Sur membrane après immunotransfert.

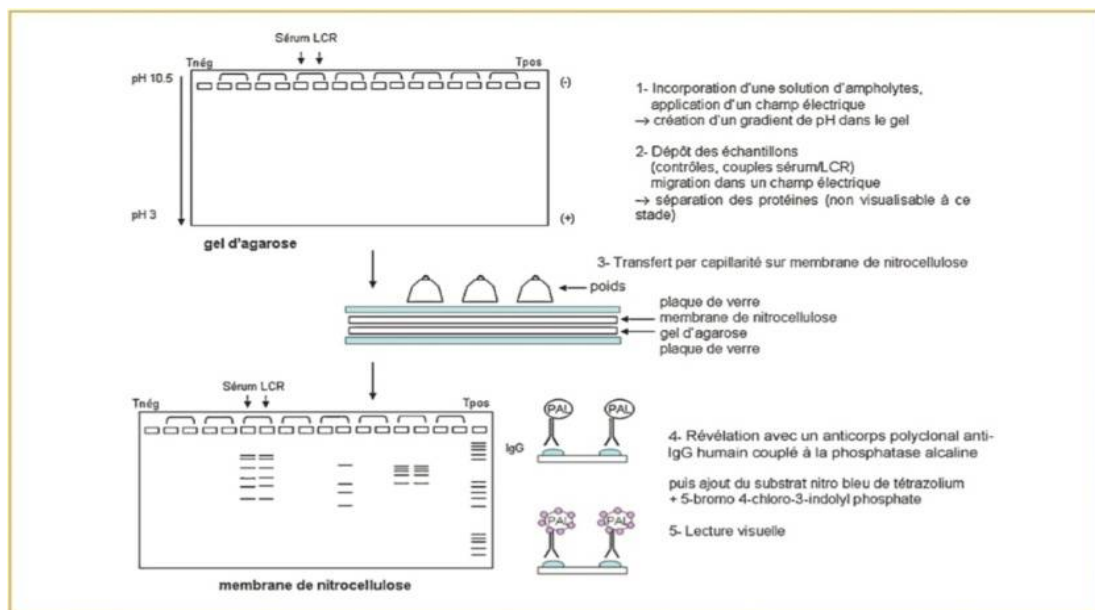


Figure 29: La technique d'isoélectrofocalisation suivie d'une immunorévélation des IgG sur membrane de nitrocellulose (154)

L'immunsérum révélateur des IgG peut être conjugué à la peroxydase ou à la biotine après amplification par le complexe streptavidine-phosphatase alcaline.

Plusieurs techniques sont aujourd'hui commercialisées : soit manuelles réalisées à l'aide de coffrets réactifs sur des ensembles modulaires spécialisés pour focalisation (IgG-IEF Helena Biosciences, Amersham) soit semi-automatisées (HYDRAGEL 3CSF® ou 9CSF® ISOFOCUSING® Sebia, PhastSystem Amersham Biosciences).

4.3. La phase post-analytique

4.3.1. L'étude cytologique

Le LCR normal contient ≤ 4 leucocytes/mm³ et moins de 100 hématies/mm³ et la formule leucocytaire ou formule blanche est exprimée en pourcentage de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes, de monocytes ou d'autres cellules. La formule cytologique d'un LCR normal comprend 70% à 99% de lymphocytes et 1 à 30% de monocytes.

Dans le cas d'une hémorragie lors de la PL, une contamination survient par des hématies et des cellules nucléées d'une proportion identique à celle dans le sang circulant (148).

4.3.2. Les dosages biochimiques et immunologiques

Les valeurs de références retenues pour les paramètres biochimiques sont :

- Protéïnorachie : 0,20 à 0,40 g/l. Elle est interprétée en fonction du lieu de ponction et de l'âge du patient ;
- Albuminémie : 35 à 52 g/l ;
- Albuminorachie : < 350 mg/l ;
- IgG dans le sérum : 7 et 16 g/l ;
- IgG dans le LCR : < 34mg/l.

Une augmentation du taux des protéines dans le LCR est secondaire soit à une augmentation de la perméabilité de la BHE soit à une synthèse locale accrue des Ig.

L'albumine dans le LCR est le marqueur de choix de l'état de la BHE (elle ne provient jamais du SNC et sa présence reflète une diffusion passive) (155) (161).

Pour estimer le fonctionnement de cette barrière, on détermine le quotient albumine :

- **Qalbumine= (albumine du LCR/albumine du sérum)**

Le Qalbumine est un marqueur de l'intégrité de la barrière. Il est de l'ordre de $5,7 \cdot 10^{-3}$ (148). Toute augmentation du Qalbumine révèle une altération de la BHE (passage accru des protéines plasmatiques dans le LCR).

L'intervalle de référence du Qalbumine varie en fonction de l'âge (la perméabilité augmente avec l'âge) (150). À la naissance, la valeur du Qalbumine chez un nouveau né est très élevée et peut atteindre jusqu'à $28 \cdot 10^{-3}$ (164). Ensuite, elle diminue rapidement au cours des quatre premiers mois de vie pour se stabiliser finalement à une valeur minimale entre un et cinq ans. À partir de cet âge, le Qalbumine augmente lentement suivant la relation (19):

$$\text{Qalbumine} = (4 + \text{âge}/15) \times 0.001$$

- $< 5 \cdot 10^{-3}$ jusqu'à l'âge de 40 ans ;
- $< 8 \cdot 10^{-3}$ entre 40 et 60 ans ;
- $< 9 \cdot 10^{-3}$ chez les sujets de plus de 60 ans.

En raison de l'importante répercussion de l'âge sur le fonctionnement de la barrière, les différents coefficients devront être interprétés en fonction de l'âge du patient.

- **QIgG= [IgG(LCR)/IgG(sérum)]**

Le QIgG est une estimation de la concentration des IgG dans le LCR en fonction de leur concentration dans le sérum. Il est relativement constant et ne dépasse pas un certain seuil. Il augmente proportionnellement au Qalbumine et, théoriquement, le rapport entre ces deux quotients reste constant quel que soit le niveau d'altération de la BHE.

- **La relation hyperbolique entre QIgG et Qalbumine**

En observant la relation entre QIgG et Qalbumine chez des patients présentant des altérations diverses de la BHE mais chez qui aucune SI n'avait pu être démontrée, Reiber a

constaté que la relation entre ces deux quotients n'était pas linéaire mais hyperbolique (théorie du débit de LCR/flux moléculaire) (Figure 30). L'utilisation de la fonction hyperbolique évite les faux positifs induits par l'index IgG (jusqu'à 50%) quand le Qalbumine est élevé (165).

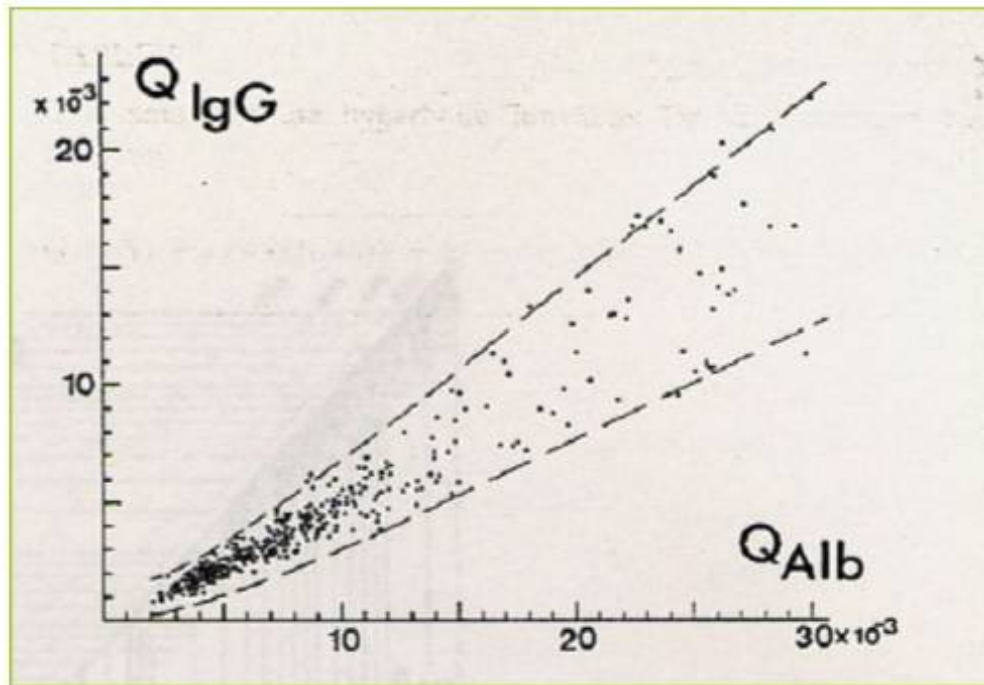


Figure 30: L'évolution du quotient IgG en fonction du quotient albumine

De plus, le taux de synthèse d'IgG est calculé pour un volume standard de 500 ml de LCR produit par jour alors que la production de LCR varie d'un facteur 3 entre 5 et 80 ans.

En 2000, Reiber montrait que l'analyse biologique quantitative des IgG combinée à celle des IgM et des IgA pouvait éventuellement aider au diagnostic de la SEP. La plupart des patients ont un index IgG élevé qui était associé à un index IgM et IgA positif chez respectivement 25% et 9% des patients. Reiber estime qu'une recherche de SI d'IgM ou d'IgA pourrait être préconisée devant un index IgG négatif et un diagnostic de SEP suspecté (19).

Cependant, l'analyse des IgM et des IgA reste un examen de 2^{ème} intention et seul le calcul de l'index IgG du LCR est effectué en pratique courante.

- La relation hyperbolique entre QIgA, QIgM et Qalbumine

La même relation hyperbolique est observée entre QIgA et Qalbumine ainsi que QIgM et Qalbumine, mais l'allure des courbes est différente en raison de la variation du coefficient de diffusion entre ces différentes protéines (Figure 31).

Il s'agit de la seule méthode permettant de détecter la présence d'une, deux ou trois classes d'IgG dans le LCR. L'IEF n'est pas disponible en routine pour détecter les IgA et IgM (166) (167).

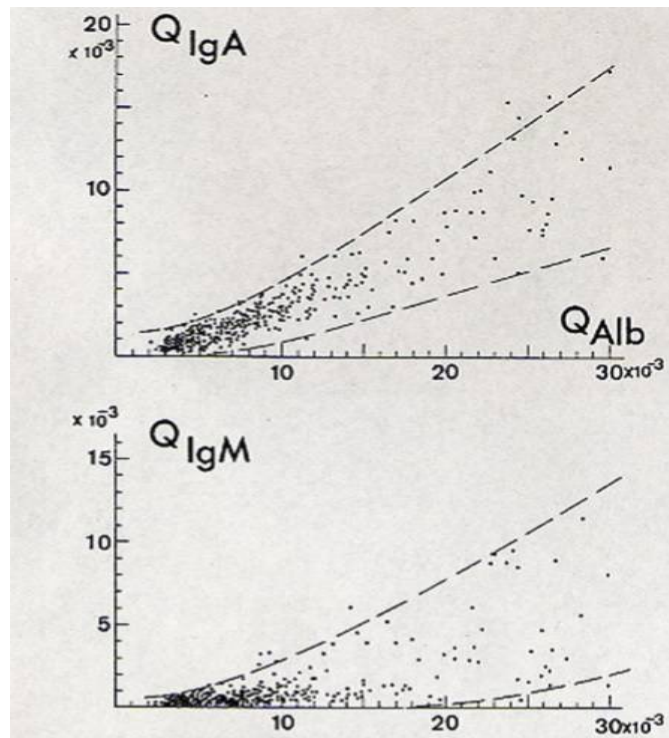


Figure 31: L'évolution du Quotient IgA et du Quotient IgM

- L'index IgG

Un autre rapport a été suggéré c'est l'index IgG ou index de Tibbling et Link et correspond au rapport entre QIgG et Qalbumine (168).

$$\text{Index IgG} = [\text{IgG(LCR)/IgG(sérum)}] / [\text{Albumine(LCR)/Albumine(sérum)}]$$

$$\text{Index IgG} = (\text{QIgG}) / (\text{QAlbumine})$$

Normalement, l'index IgG est de l'ordre de 0,4 – 0,6. Un index IgG supérieur à 0,7 démontre que l'augmentation des IgG dans le LCR n'est pas uniquement provoquée par une simple altération de la barrière, mais qu'il y a une autre origine à l'augmentation des IgG et que celle-ci ne peut résulter que d'une SI de ces Ig (17).

Afin de faciliter l'interprétation des résultats des dosages, **Reiber** a proposé un diagramme (169) dont l'abscisse en échelle logarithmique correspond à différentes valeurs de Qalbumine et l'ordonnée, également logarithmique, aux valeurs des QIgG correspondants. Le diagramme est partagé en cinq zones (Figure 32). L'index IgG du patient se positionne sur une de ces zones permettant une interprétation facile des dosages (17).

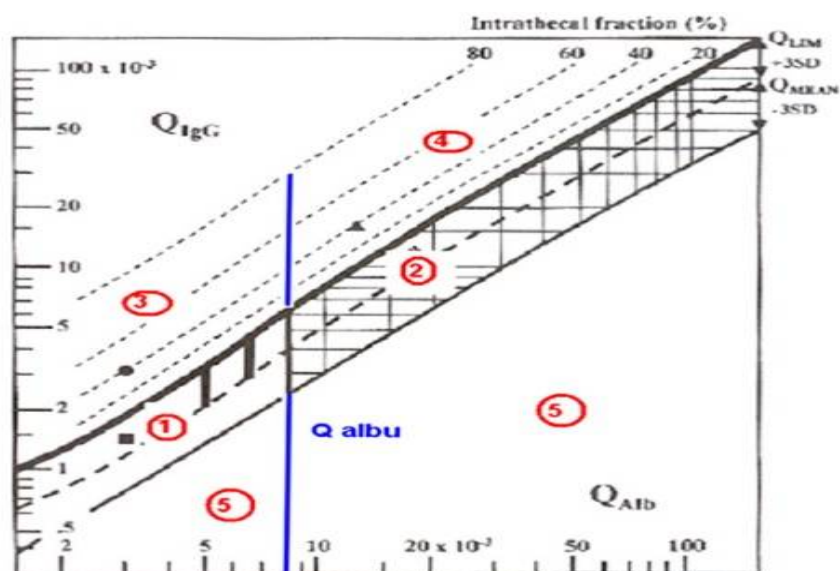


Figure 32: Les différentes zones du diagramme de Reiber (17)

- 1 : Zone des valeurs normales ;
- 2 : Altération de la BHE sans SI ;
- 3 : SI sans altération de la BHE ;
- 4 : SI avec altération de la BHE ;
- 5 : Zone des résultats physiologiquement impossible.

L'exploitation du diagramme nécessite de tracer au préalable une droite parallèle à l'axe des ordonnées et qui coupe l'axe des abscisses au niveau de la valeur limite normale du Qalbumine en fonction de l'âge du patient. Sur l'abscisse du diagramme, il y'a trois traits qui correspondent à trois tranches d'âge différentes (1 à 40 ans, 41 ans à 60 ans, plus de 60 ans). Pour une personne de 45 ans, la valeur limite normale du Qalbumine est de $8 \cdot 10^{-3}$. Ainsi, toutes les valeurs se situant à droite de cette limite mettent en évidence une altération de la BHE.

Le diagramme comporte en son centre la Qlimite qui est la valeur optimale des QIgG pour laquelle on peut affirmer, en fonction du Qalbumine, qu'il n'y a pas de SI. Cette limite a été déterminée à partir des données de 4300 patients (170) est basée sur la valeur moyenne des valeurs observées majorée de trois écart-types. Tout index IgG dans la zone au dessus de la Qlimite, correspond à une SI. Parallèlement, et à gauche de cette Qlimite, Reiber trace une droite qui correspond aux valeurs minimales de QIgG pour un Qalbumine donné. Elle correspond à la valeur moyenne des valeurs observées dont on a retranché trois écart-types. Tout index IgG situé entre ces deux droites correspond à une absence de SI. En dessous de cette limite inférieure, se situe une zone de valeurs physiologiquement impossible : tout index IgG qui se situerait en dessous de cette limite inférieure est un index erroné suite à une erreur grossière de dosage, d'unités ou d'identification de l'échantillon.

Le diagramme de Reiber permet ainsi de classer les index IgG comme (17):

- normaux (pas de synthèse, pas d'altération de la BHE) : zone 1 ;
- correspondant à une synthèse sans altération de la BHE : zone 3 ;
- correspondant à une simple altération de la BHE sans synthèse : zone 2 ;
- correspondant à une altération de la BHE avec SI : zone 4.

La limite à partir de laquelle une augmentation de l'index IgG démontre l'existence d'une SI augmente avec Qalbumine. Elle est de 0,64 pour un Qalbumine de l'ordre de 0,005, 0,74 pour un Qalbumine élevé de 0,05 et 0,79 pour un Qalbumine très élevé de 0,1. L'utilisation de l'index IgG engendre également des faux positifs lorsque le Qalbumine est faible (par exemple chez les enfants) parce qu'une seule valeur de référence est utilisée pour toute la gamme.

Le tableau IV reprend les différentes formules des indicateurs de production de la SI d'IgG : l'index IgG ou index de Tibbling et Link indique la production intrathécale d'IgG en tenant compte de la transsudation et est le plus fréquemment utilisé. Les formules Tourtelotte et Reiber quantifient la SI d'IgG. L'emploi de la formule Tourtelotte est restreint aux cas où la BHE est normale (158).

Indicateurs de transsudation		Valeurs usuelles
Quotient albumine	$Albumine\ du\ LCR / Albumine\ du\ s\acute{e}rum \times 100$	<0,6-0,8 (selon l'âge)
Indicateurs de production intrathécale d'IgG		Valeurs usuelles
Tibbling et Link	$Index\ IgG = [IgG(LCR) / IgG(s\acute{e}rum)] / [Albumine(LCR) / Albumine(s\acute{e}rum)]$	<0,7
Tourtelotte (mg/24h)	$\left[IgG\ LCR - \left(\frac{IgG\ s\acute{e}rum}{369} \right) - \left(Alb\ LCR - \left(\frac{Alb\ s\acute{e}rum}{230} \right) \right) \left(\frac{IgG\ s\acute{e}rum}{Alb\ s\acute{e}rum} \right) \times 0,43 \right] \times 0,5\ (mg/24h)$	<3
Reiber (mg/l)	$IgG\ s\acute{e}rum * \left[\frac{IgG\ LCR * 1000}{IgG\ serum + 1,8} - 0,8 * \sqrt{\left(\frac{Alb\ LCR * 1000}{Alb\ s\acute{e}rum} \right)^2 + 15} \right]$	0

Tableau IV: Les différentes formules utilisées dans la production de la synthèse intrathécale d'IgG (158)

Les techniques quantitatives semblent avoir une sensibilité inférieure que celle de l'IEF. Cependant, celles-ci constituent un complément informatif important à l'IEF. Ainsi il est recommandé (150) (171):

- D'analyser le LCR et le sérum dans le même série par la même méthode afin de minimiser l'imprécision analytique ;
- De déterminer les quotients pour éliminer les écarts dus aux étalonnages et obtenir ainsi des valeurs indépendantes de la méthode (151);
- D'utiliser la relation non linéaire entre QIgG et Qalbumine (les relations linéaires perdent en sensibilité en cas d'altération de la BHE) et de les retracer graphiquement. En effet, le graphe permet à la fois d'avoir des informations sur une éventuelle SI d'IgG et une altération de la fonction de la BHE ;
- De prendre en considération la fonctionnalité de la BHE avec le Qalbumine (meilleur que la concentration de l'albumine dans le LCR seule et que la protéinorachie) interprété en tenant compte de l'âge du patient.

Trois logiciels ont été commercialisés par la société Siemens qui facilitent l'interprétation des résultats des dosages. Ces programmes sont capables d'effectuer différents calculs permettant ainsi de positionner les données sur le diagramme, de déterminer le pourcentage d'IgG synthétisées dans le SNC, d'interpréter les résultats en fonction de l'âge et finalement de générer un commentaire (17) (155) :

- **programme SEPP** (Système Expert Profils Protéines) : ce logiciel nécessite l'encodage des données-patients et des analyses dans un PC indépendant. Il est basé sur l'adaptation française du diagramme de Reiber (diagramme de Fateh Moghadam). Ce diagramme comporte une abscisse et une ordonnée linéaire. Il permet de classer les patients en sept catégories suivant la position de l'index : normaux, avec altération de la barrière et SI possible, avec altération de la barrière et SI, SI sans altération de la barrière, résultat physiologiquement impossible et index ininterprétable en raison d'une trop forte altération de la barrière (Figure 33). L'index IgG est positionné par le logiciel sur une de ces zones. L'axe correspondant à la limite normale du Qalbumine se déplace en fonction de l'âge du patient.

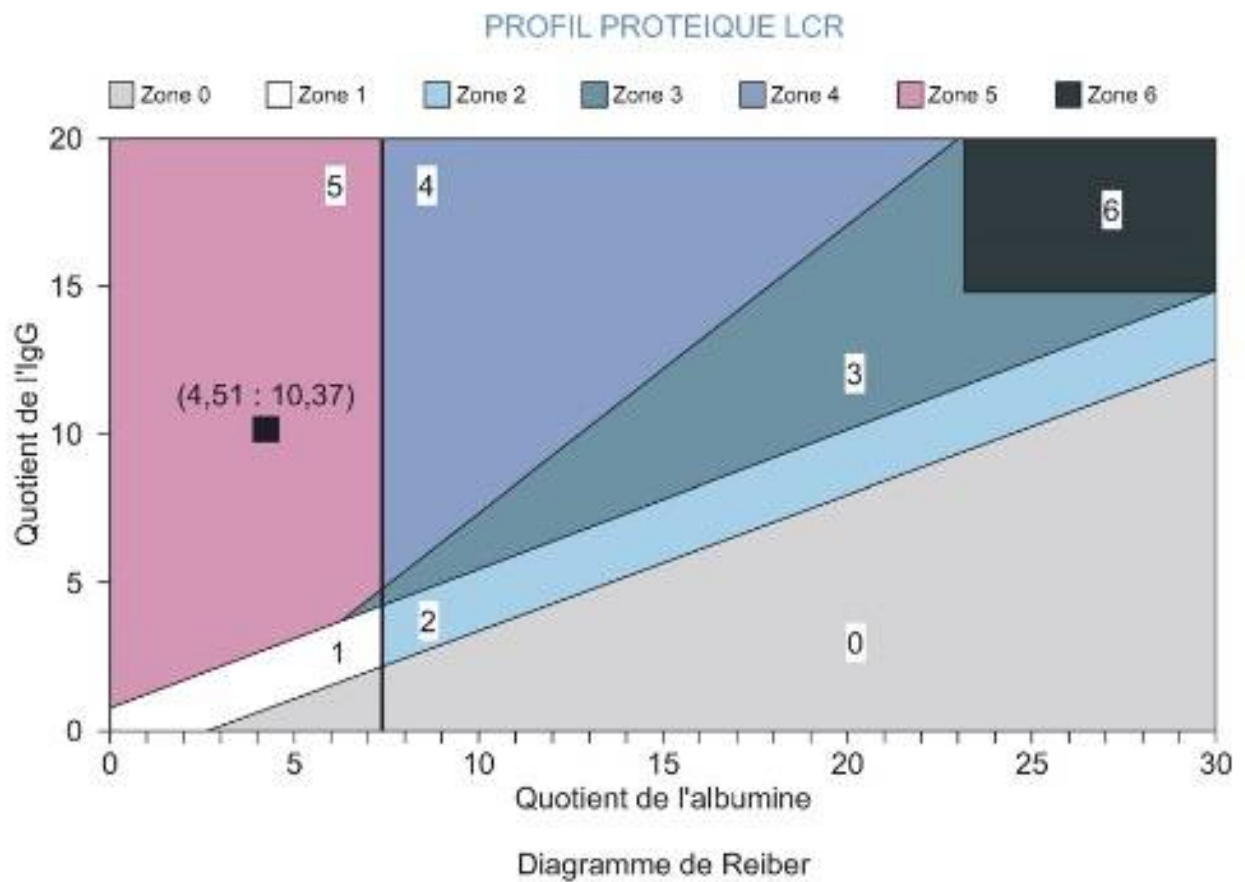


Figure 33: Les différentes zones du diagramme de Fateh Mogadham (155)

Zone 0 : valeur peu probable : erreur méthodologiquement possible, à contrôler ;

Zone 1 : zone des valeurs normales : pas d'anomalie décelable ;

Zone 2 : légère altération de la BHE.

Zone 3 : importante altération de la BHE avec SI possible ;

Zone 4 : importante altération de la BHE avec SI ;

Zone 5 : SI sans altération de la BHE ;

Zone 6 : altération massive de la BHE (pas d'interprétation possible).

- **programme Protis** : traite directement les données transmises par le néphélomètre. Le protocole édité par le logiciel reproduit le diagramme original de Reiber sur lequel est positionné le point correspondant à l'index IgG du patient. Comme SEPP, Protis interprète les données en fonction de l'âge du patient et le logiciel génère un commentaire (Figure 34).

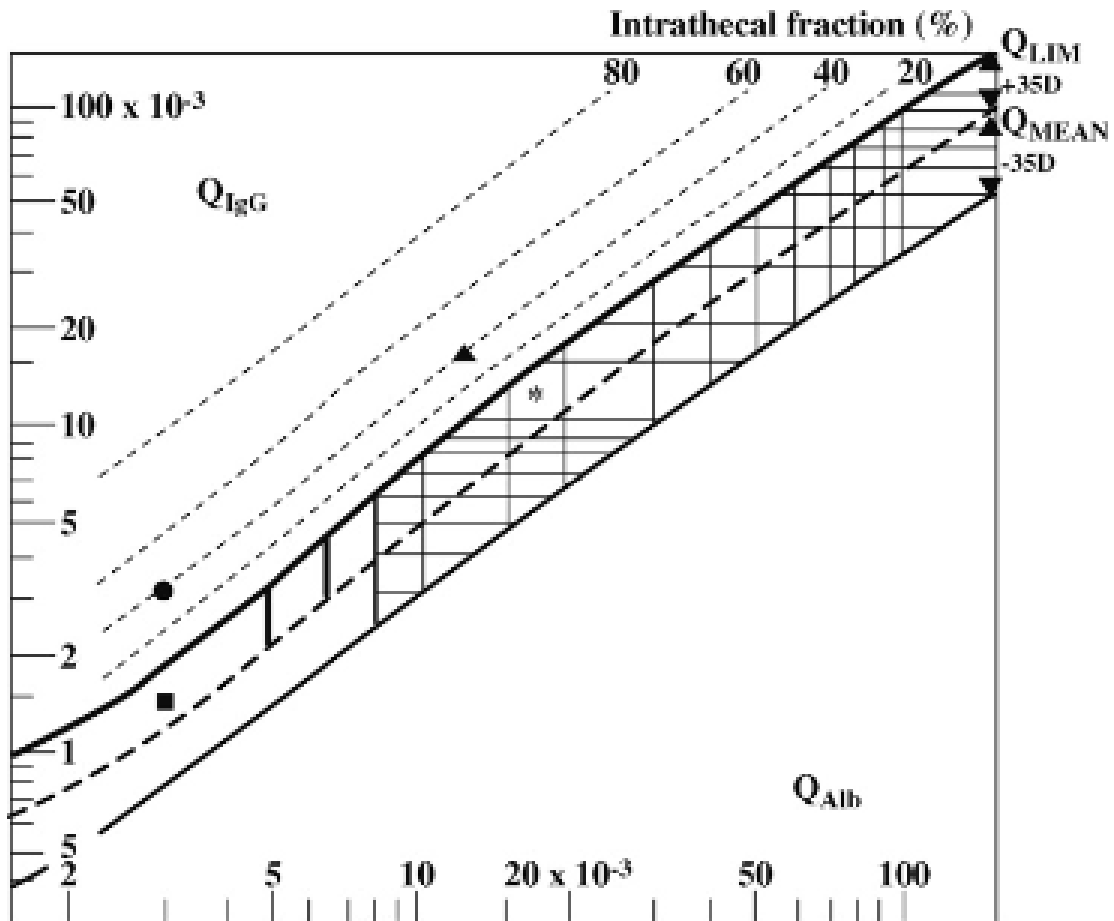


Figure 34: Le diagramme de Reiber et programme Protis (155)

Zone blanche : valeurs normales ; zone hachurée : transsudation des IgG sériques ;

- 1) *Impossible de détecter une SI d'IgG par analyse des quotients (exemple ■) ;*
- 2) *Détection d'une SI par analyse des quotients (exemple ● ; synthèse relative : 40%) ;*
- 3) *Légère altération de la barrière, impossible de détecter une synthèse (exemple *) ;*
- 4) *Suspicion d'une SI ;*
- 5) *Grave altération de la barrière, impossible de détecter une SI ;*
- 6) *Légère altération avec détection d'une SI (exemple ▲ : synthèse relative 37%) ;*
- 7) *Grave altération et détection d'une synthèse.*

- **programme Protis 2** : Un PC est utilisé indépendamment pour introduire les résultats manuellement ou ceux-ci peuvent être traités directement par un ordinateur connecté au néphélomètre. Le protocole édité par ce programme ressemble fort à celui de la première version. Toutefois, le commentaire de Protis est remplacé par un tableau de six cases (Tableau V).

Interprétation	
☐ LCR normal (Basé sur cellules, Oligoclonal IgG)	☐ Protéines du LCR normales (Basé sur albumine, IgG, IgA, IgM)
☒ Dysfonctionnement de la BHE	☐ Numération cellulaire augmentée
☒ Processus inflammatoire dans le SNC	☒ Synthèse Ac spécifiques dans le SNC

Tableau V: L'interprétation des résultats de l'index IgG par Protis 2 (17)

L'étude réalisée par Gillain et *al* a comparé les performances des ces différents programmes Experts. Ainsi (17) (155):

- **SEPP** a une sensibilité et spécificité respectivement de 77% et 84%. Celui-ci est plus sensible que les autres programmes et que l'index IgG. Néanmoins, il donne plus de faux positifs lors de contamination sanguine. SEPP détecte 75% de SI contre 68% pour Protis chez des patients présentant des BOC dans leur LCR. Ce programme est considéré donc comme le meilleur test de dépistage. En revanche, celui-ci n'exclut pas la présence d'une éventuelle maladie s'il ne reconnaît pas de SI et ne permet pas non plus de confirmer l'existence de BOC dans le cas d'une détection de SI.
- **Le programme Protis** présente de nombreux avantages par rapport à SEPP : pas d'encodage de données, donc gain de temps et pas d'erreurs de transcription, calcul du pourcentage d'Ig synthétisées au niveau du SNC, réponse précise en cas d'altération de la BHE. En revanche, celui-ci génère beaucoup plus de faux positifs et manque donc de sensibilité (59%).
- **Le programme Protis 2** est d'une spécificité de 98% et une faible sensibilité de 50%. C'est un bon test prédictif de l'existence de BOC lorsqu'il annonce « un processus inflammatoire dans le SNC ». En revanche, celui-ci ne pourra pas exclure

une éventuelle SI lorsqu'il ne signale pas de processus inflammatoire. La majorité des commentaires erronés sont observés lorsque l'index IgG se positionne sur ou très près d'une ligne du diagramme. Sa visualisation est donc très importante et on ne peut en aucun cas se contenter du commentaire généré par le programme.

Le tableau VI reprend la sensibilité, la spécificité, la VPP et la valeur prédictive négative (VPN) des différents programmes Experts en comparant les commentaires générés à la recherche des BOC et à la valeur de l'index IgG (17).

	SEPP	Protis	Protis 2	Index IgG
Sensibilité	77%	59%	50%	63%
Spécificité	84%	95%	98%	96%
VPP	62%	79%	89%	84%
VPN	91%	87%	85%	88%

Tableau VI: Les résultats des différents programmes et de l'index IgG (17)

Au total, l'intérêt des techniques quantitatives réside dans leur simplicité et la rapidité de réponse (moins de 24 heures) bien qu'elles soient moins sensibles et spécifiques que les techniques qualitatives. Lorsqu'un diagnostic de SEP est évoqué sur base de la clinique et de l'IRM, le clinicien peut traiter sans attendre la recherche des BOC après que Protis 2 annonce une SI et que l'index IgG est bien situé au centre d'une zone du diagramme. Cependant, celui-ci ne peut en aucun cas être utilisé ni comme test de dépistage ni pour exclure une SI.

L'index IgG et les diagrammes ne peuvent être utilisés en cas de contamination sanguine accidentelle ou d'hémorragie, chez l'enfant de moins d'un an et en cas de traumatisme de la colonne vertébrale. L'index IgG n'est valable que pour une PL. En revanche, la détection des BOC n'est pas perturbée par une contamination sanguine et dans le cas d'une suspicion de SEP, sa recherche doit être effectuée même si Protis ne détecte pas de SI.

4.3.3. La recherche de BOC

4.3.3.1. L'électrophorèse comparative sur gel d'agarose

L'interprétation se fait par comparaison des profils LCR/sérum et détermination du nombre de BOC d'IgG surnuméraires dans le LCR par rapport au sérum (Figure 35).

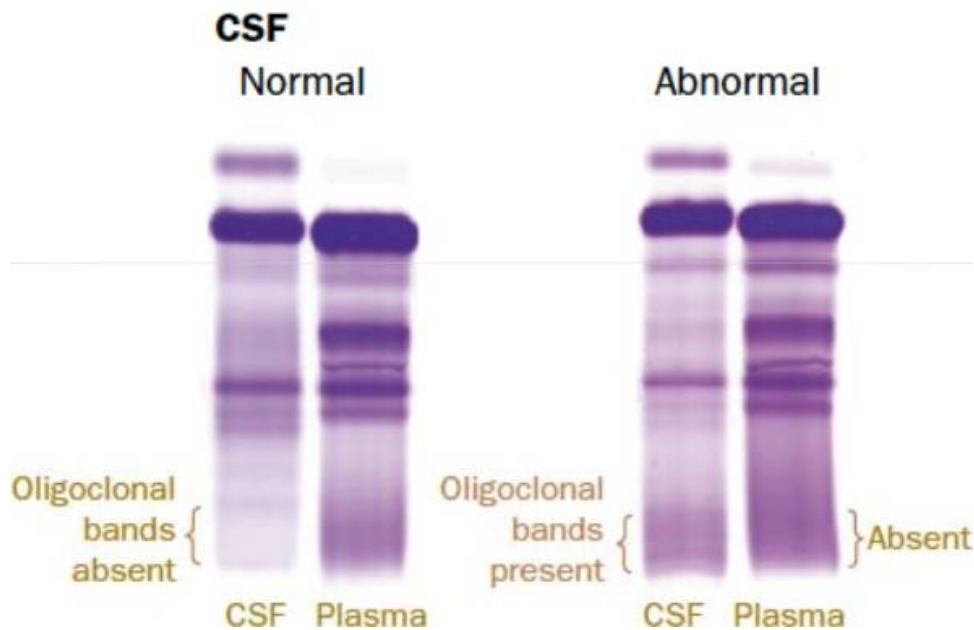


Figure 35: L'électrophorèse comparative du couple LCR (CSF)/sérum (172)

Cinq profils électrophorétiques sont décrits (149) (155) :

- le profil normal avec sept fractions, la préalbumine caractéristique du LCR qui représente environ 5 à 10 % des protéines, l'albumine représente 60 ± 5 % des protéines, les fractions $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont faiblement représentées dans le LCR en raison de la présence de macroprotéines, les fractions $\beta 1$ et $\beta 2$, parfois $\beta 3$ et $\beta 4$ sont les formes désialylées de la transferrine, la fraction gammaglobuline homogène ou polyclonale de 5 à 10 % avec la bande de post gamma correspondant à la cystatine C caractéristique du LCR ;
- le profil transsudatif avec augmentation de l'albumine et diminution des fractions préalbumine et transferrine. Ce profil traduit une augmentation de la perméabilité capillaire par un phénomène de compression (tumeurs), par réaction inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré), ou lors d'un accident vasculaire cérébral ;
- profil monoclonal avec présence d'un pic dans les γ -globulines au niveau du sérum et du LCR : l'Ig monoclonale est retrouvée parallèlement dans le sérum et le LCR. Elle serait synthétisée par les plasmocytes anormaux présents dans le SN ;

- le profil oligoclonal correspond à la présence de BOC dans la zone des γ -globulines, non retrouvées dans le sérum correspondant, avec une protéinorachie généralement normale ou subnormale. Ce profil est fréquemment rencontré dans la SEP;
- le profil mixte, transsudatif et oligoclonal : profil de méningite.

Par ailleurs, l'électrophorèse comparative sur agarose haute résolution n'est pas assez informative (152) (158) (159) :

- Mauvaise spécificité à révéler les BOC d'IgG. Des bandes colorées dans la zone des gammaglobulines peuvent être artéfactuelles ;
- Interprétation délicate ;
- Mauvaise sensibilité (limite de détection donnée Sebia : environ 0,25 g/l) ;
- Problème de standardisation et de reproductibilité car la technique est manuelle ;
- Mauvaise praticabilité : nécessité d'une concentration au préalable du LCR, étape longue qui, en conséquence, nous expose à une perte de matériel protéique sur le filtre et à une consommation importante du volume du LCR.

4.3.3.2. L'immunofixation comparative du couple LCR/sérum

Le profil oligoclonal défini par la présence d'une restriction d'hétérogénéité dans le LCR non retrouvée dans le sérum, se présente diversement sous forme d'une ou plusieurs bandes le plus souvent caractéristiques. Le profil différent des IgG ou la présence de bandes supplémentaires monoclonales ou oligoclonales dans le LCR permettent de conclure à la SI d'IgG (Figure 36) :

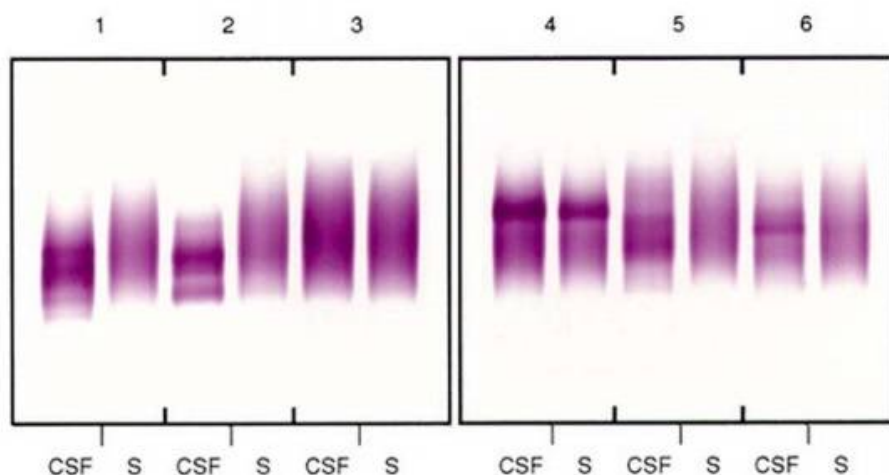


Figure 36: L'immunofixation des couples LCR (CSF)/sérum (S) (173)

Couple 1 : profil oligoclonal ;

Couple 2 : profil oligoclonal ;

Couple 3 : profil normal ;

Couple 4 : image en miroir, bande dans le LCR retrouvée dans le sérum au même niveau de migration, profil négatif ;

Couple 5 : profil oligoclonal ;

Couple 6 : profil oligoclonal.

Les performances analytiques sont améliorées par rapport à l'électrophorèse sur gel d'agarose haute résolution (158) (159) (160) (161) :

- La bonne reproductibilité et standardisation car technique semi-automatique ;
- Le gain de sensibilité (96%) et de spécificité (93%) ;
- La VPP pour établir un diagnostic de SEP est de 90% et la valeur VPN pour exclure le diagnostic de SEP est de 98% ;
- La concentration du LCR rarement nécessaire.

4.3.3.3. L'isoélectrofocalisation du couple LCR/sérum

L'interprétation visuelle est qualitative et se fait par comparaison du profil de distribution des IgG du LCR à celui du sérum. La mise en évidence d'IgG oligoclonales dans le LCR par IEF n'atteste d'une production locale que si les BOC sont absentes dans le sérum. La coexistence dans le LCR et le sérum du même profil oligoclonal ne révèle que la diffusion des IgG sériques vers le LCR (Figure 37) (154).

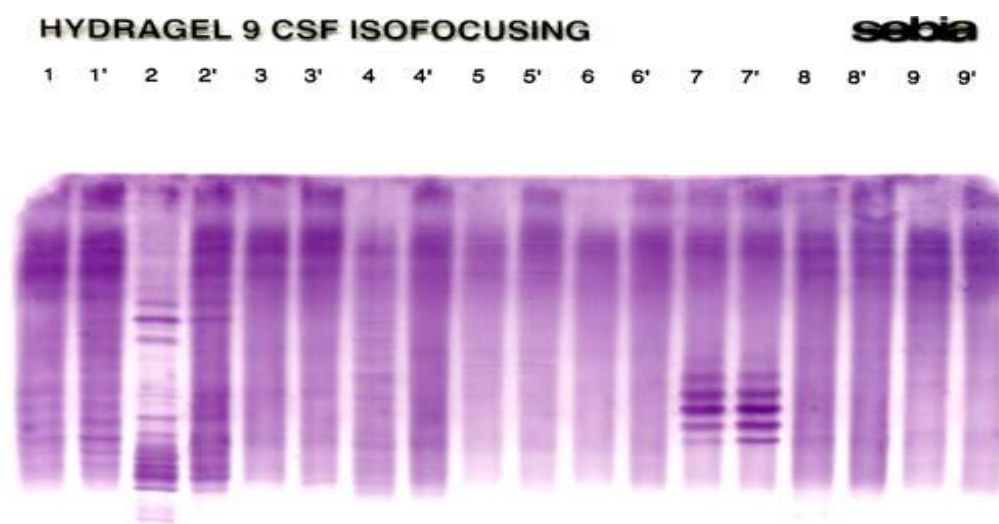


Figure 37: Un gel d'IEF du couple LCR/sérum (17)

- 1/1' : profil négatif : bandes en miroir ;*
- 2/2' : profil positif : plus de bandes dans le LCR que dans le sérum ;*
- 4/4' : profil positif : bandes uniquement dans le LCR ;*
- 6/6' : profil négatif ;*
- 7/7' : composé monoclonal.*

Cinq profils de distribution des IgG sont classiquement décrits selon les critères de la conférence de consensus de 1994 (159) :

- Le profil 1 : absence de BOC dans le LCR et le sérum ;
- Le profil 2 : est typiquement oligoclonal dans le LCR, caractérisé par la présence de BOC d'IgG dans le LCR. Ce profil est associé à une SI d'IgG ;

- Le profil 3 : présence des BOC d'IgG surnuméraires dans le LCR et le sérum correspondant, mais certaines bandes ne sont présentes que dans le LCR. Ce profil présente une SI d'IgG ;
- Le profil 4 : présence des BOC d'IgG identiques dans le LCR et le sérum. Il est dit en miroir. La synthèse locale d'IgG n'est pas retenue ;
- Le profil 5 : est identique dans le LCR et le sérum avec un aspect évocateur d'une IgG monoclonale.

Les profils 2 et 3 correspondent à un test positif avec présence de BOC dans le LCR et absentes du sérum. Les LCR qui ne présentent qu'une seule bande surnuméraire par rapport au sérum (variant du profil 2) sont à signaler car ce profil peut évoluer dans le temps (disparition de la bande, persistance d'une seule bande, enrichissement vers un profil oligoclonal). Une bande isolée ne permet pas d'affirmer l'oligoclonalité ni la production locale d'IgG (154).

Un large consensus international considère que le test le plus sensible et spécifique pour détecter une SI d'IgG est la mise en évidence de BOC spécifiques au LCR par l'IEF. Celui-ci se confirme être « le gold standard » dans le diagnostic de la SEP avec une sensibilité et une spécificité diagnostique respectivement à 94 et 96 % (174) et une VPN et VPP respectivement de 96% et 93% (173). Il est donc indispensable dans le bilan cyto-immunologique du LCR. Ainsi, il est recommandé (150) (151):

- D'utiliser le LCR non concentré, comparé directement au sérum, sur une piste adjacente dans la même série ;
- De déposer la même quantité d'IgG pour le LCR et le sérum ;
- D'utiliser un contrôle de qualité interne à chaque série (échantillon LCR contrôle) pour identifier les bandes artéfactuelles retrouvées sur tous les gels dues au gradient inhomogène de pH ;
- De participer à un programme d'évaluation externe de la qualité ;

- D'interpréter les résultats par une personne expérimentée. La conclusion reprend un des 5 types de profils standards ;
- De réserver l'utilisation des anticorps anti-chaînes légères libres (anti-CLL) à certains cas : forte suspicion de SEP sur la clinique ou l'IRM et des BOC d'IgG négatives (les anticorps anti-CLL donnent des résultats positifs en présence d'IgA ou d'IgM) ;
- De répéter la PL en cas de forte suspicion de SEP clinique mais sans BOC d'IgG ou avec une seule BOC d'IgG : ce type de profil peut évoluer secondairement vers un profil oligoclonal dans un tiers des cas.

La technique IEF capillaire automatisée suivie d'une détection immunologique a été développée en 2015 (175). Celle-ci fournit le pouvoir de résolution élevé de l'IEF conventionnelle et les capacités d'automatisation de l'électrophorèse capillaire (176). Cette nouvelle technique permet un gain de sensibilité et de spécificité dans le diagnostic de SEP (respectivement 100% et 94,7% (175)), tout en étant plus rapide.

Le tableau VII résume les différents paramètres d'un profil cyto-immunologique du LCR dans la SEP.

Paramètres	Valeurs pour la SEP certaine et commentaires
Numération	Hypercellularité modérée dans 71% des cas avec une moyenne à 10 leucocytes/mm ³ (148). Le diagnostic de SEP doit être reconsidéré si la réaction cellulaire est supérieure à 50 leucocytes/ mm ³ (171).
Formule	Formule cytologique inflammatoire dans 76% des cas (présence de cellules inflammatoires types lymphoplasmocytes et/ou plasmocytes) (148).
Protéinorachie	Protéinorachie normale ou légèrement augmentée avec une moyenne 0,40 mg/l. Une autre pathologie inflammatoire du SNC doit être évoquée devant une protéinorachie supérieure à 0,80 mg/l (148).
Glycorachie	Glycorachie normale (166).
Qalbumine	Qalbumine normal dans 76% (152) des cas avec une moyenne à $5,7 \cdot 10^{-3}$ (148).
Techniques quantitatives	- Index IgG augmenté avec une moyenne à 1,04 (148). L'index IgG est plus élevé dans la population afro-américaine, avec une moyenne à 1,35 (177). Sensibilité : 69 à 77% (148); Spécificité : 87% (148) - Formule de tourtelotte : Sensibilité : 64,2 à 72% - Formule de Reiber : Sensibilité : 69,2 à 83%
Techniques qualitatives	- Electrophorèse sur gel d'agarose : sensibilité inférieure aux autres techniques Sensibilité : 56 à 84,2% ; Spécificité : 78,9 à 99% (152) (177) - Immunofixation comparative du couple LCR/sérum : Sensibilité : 96% Spécificité : 93% VPP : 90% ; VPN : 98% - IEF : présence de BOC avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 90%. Le profil 2 est le plus fréquent (148). Sensibilité : 94% VPP : 93% ; VPN : 96% Spécificité : 96% En dépit d'un index IgG normal, un profil oligoclonal peut être aperçu (140). En revanche, en absence d'un profil oligoclonal, l'index IgG est rarement augmenté et sa valeur n'est pas associée au nombre de BOC (178).

Tableau VII: Le profil cyto-immunologique du liquide céphalorachidien dans le cas de la SEP

4.3.4. L'analyse des performances des tests immunologiques dans le diagnostic de la SEP

Une contamination sanguine du LCR diminue la fiabilité de l'index IgG. Gillain N et *al.* ont montré que la sensibilité de ce paramètre chute de 74% à 36% selon le nombre d'hématies dans le LCR (inférieur ou supérieur à 30 hématies/ mm³) (155). En outre, un index IgG>0,7 peut être observé en dehors de toute SI lorsque la BHE est fortement altérée (17) (155).

Une étude tunisienne a comparé les résultats du calcul de l'index IgG, de son interprétation selon le diagramme de Reiber et de la recherche de BOC par IEF. Les résultats sont résumés sur le tableau VIII (179).

	SEP	Non SEP			
		TOTAL	MNI	MNV	SCI
Index IgG					
< 0,7	42,5 %	88,9 %	60%	100%	100%
≥ 0,7	57,5%	11,1%	40%	0%	0%
Diagramme de Reiber					
- Altération de la barrière sang-LCR (zones 2 et 3)	15 %	16,7 %	40 %	0 %	14,3 %
- Synthèse intrathécale d'IgG (zones 3 et 4)	57,5 %	11,1 %	20 %	0 %	14,3 %
Isoélectrofocalisation					
BOC(-)	22,4%	81,8%	77,8%	100%	73,3%
BOC(+)	77,6%	18,2%	22,2%	0%	26,7%

SEP: sclérose en plaques; MNI: maladies neurologiques inflammatoires autres que SEP; MNV: maladies neurologiques vasculaires; SCI: syndrome clinique isolé; LCR: liquide céphalo-rachidien; BOC: bandes oligoclonales

Tableau VIII: Les résultats des tests immunologiques selon le groupe diagnostique (179)

Ainsi, la sensibilité et la spécificité de l'IEF pour le diagnostic de SEP sont respectivement de 77,6% et 81,8%.

L'index IgG est ≥ 0,7 dans 57,5% des cas de « SEP » contre 11,1% des cas « non SEP ». Sa projection sur le diagramme de Reiber était en faveur d'une SI d'IgG dans 57,5% des cas « SEP » et d'une altération de la BHE dans 15% des cas.

Le calcul de l'index IgG a ainsi une sensibilité de 57,5% et une spécificité de 88,9% pour le diagnostic de SEP.

Cependant, une discordance a été notée dans quatre cas. Pour deux d'entre eux, une SI était détectée selon le diagramme de Reiber pour des index à 0,64 et 0,69. Les deux autres cas discordants avaient des index à 0,77 et 0,87 alors que l'interprétation selon le diagramme de Reiber indiquait une altération de la BHE sans SI. Ces index se projetaient près de la ligne Qlimite du diagramme (Figure 38).

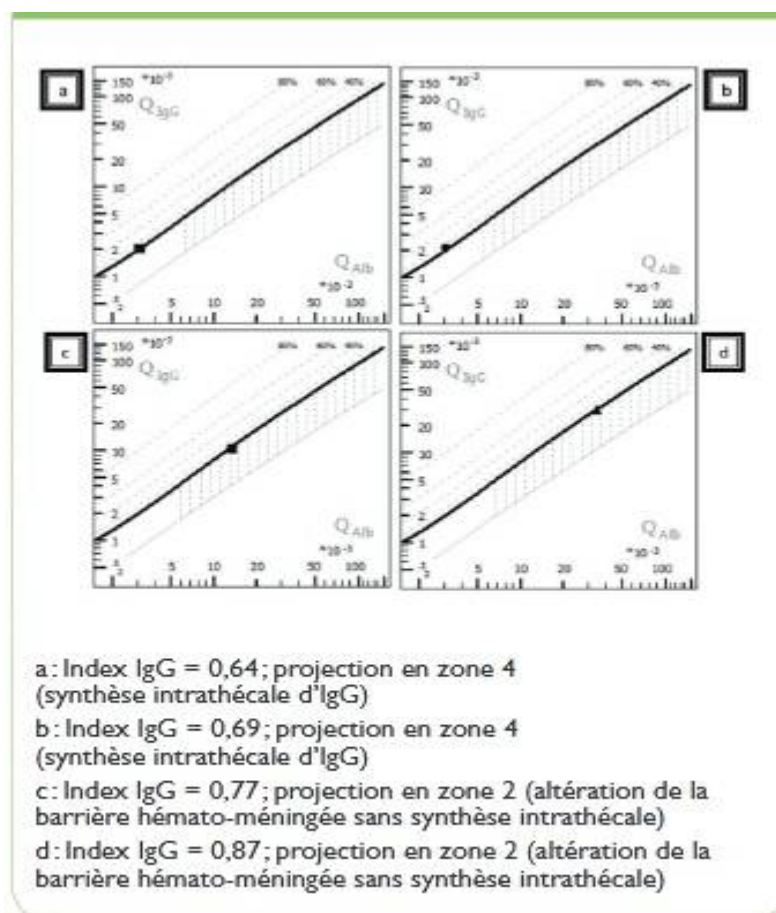


Figure 38: Les diagrammes de Reiber des cas de discordance d'interprétation de l'index IgG (179)

Une comparaison des patients SEP avec profil BOC (-) à ceux avec profil BOC (+) a été réalisée en utilisant la technique de l'IEF, les résultats sont marqués dans le tableau ci-dessous (Tableau IX) :

		B-OC (-) (n = 15)	B-OC (+) (n = 52)	P
Age (ans)		45,13 ± 11,99 (28-67)	35,48 ± 10,72 (20-59)	0,004
Sexe	H	5 (33,3 %)	13 (25 %)	0,524
	F	10 (66,7 %)	39 (75 %)	
Sex ratio F/H		2	3	
EDSS		3,2 ± 2,4 (0-7)	1,8 ± 1,8 (0-7)	0,581
Forme clinique				
	RR	9 (60 %)	42 (80,8 %)	0,105 (RR+SP vs PP)
	R	4	13	
	P	5	29	
	PP	4 (26,7 %)	5 (9,6 %)	
	SP	2 (13,3 %)	5 (9,6 %)	
Anomalies de la SB				
NORB- Myélite -		3 (20 %)*	2 (3,8 %)	0,070 (sans NORB ni myélite vs avec NORB et/ou myélite)
+NORB		5 (33,3 %)	11 (21,2 %)	
+Myélite		4 (26,7 %)	9 (17,3 %)	
+NORB+Myélite		3 (20 %)	30 (57,7 %)	
Éléments blancs/mm ²		6 ± 10,03 (1-28)	4,83 ± 7,57 (1-45)	0,716
Protéinorachie (g/L)		0,45 ± 0,14 (0,26-0,75)	0,34 ± 0,14 (0,18-0,86)	0,028
IgG [LCR] (mg/L)		49,16 ± 32,71 (17,10-144)	65,34 ± 39,71 (19,80-190)	0,155
Albumine [LCR] (mg/L)		317,88 ± 108,46 (159-467)	212,74 ± 96,96 (100-572)	0,008
Index IgG				
		0,56 ± 0,06 (0,51-0,68)	1,12 ± 0,45 (0,59-2,01)	<0,001
	<0,7 ≥0,7	100 % 0 %	25,8 % 74,2 %	<0,001
B-OC: bandes oligoclonales; H: hommes; F: femmes; RR: récurrence rémittente; R: en rémission; P: en poussée; PP: progression primaire; SP: secondairement progressive; SB: substance blanche; NORB: névrite optique rétro-bulbaire; LCR: liquide céphalo-rachidien; EDSS: expanded disability status scale. * dont 2 formes pseudo-tumorales				

Tableau IX: Les caractéristiques comparatives du groupe SEP avec profil bandes oligoclonales (+) vs groupe SEP avec profil bandes oligoclonales (-) (179)

Dans le groupe « SEP », la recherche des BOC était négative dans 15 cas sur 67.

La positivité des BOC est associée à un âge plus jeune, une protéinorachie et une albuminorachie plus basse et un index IgG plus élevé. Quant au sexe, score EDSS, nombre de leucocytes dans le LCR et concentration des IgG dans le LCR aucune différence n'a été notée (179).

Concernant les performances de l'IEF, cette technique a une sensibilité et une spécificité allant jusqu'à 94% et 96% respectivement pour le diagnostic de la SEP (174). Il existe une certaine variabilité inter-études de ces deux paramètres qui pourrait s'expliquer par la différence de classement des patients aussi bien « SEP » (critères diagnostiques utilisés : Poser, McDonald 2001, 2005, 2010) que « non SEP » (autres maladies neurologiques non inflammatoires, témoins sains). La spécificité relativement moindre de l'IEF peut être expliquée, entre autres, par le fait que le groupe « non SEP » comprend des cas de SCI qui peuvent évoluer ultérieurement vers une SEP.

Parmi les difficultés d'interprétation des profils d'IEF qui constituent des limites de cette technique dans le diagnostic de la SEP, il existe des cas de « SEP sans SI d'IgG » et les cas de « non SEP avec SI d'IgG » mais aussi « la présence d'une seule bande monoclonale dans le LCR ».

- Cas de « SEP sans SI d'IgG »

Ce profil peut se voir avec certains cas de SEP qui sont associés à la présence de BOC d'Ig autres qu'IgG (donc non révélés par l'IEF classique) : IgM, IgA ou de chaînes légères kappa ou lambda (154) (155). En plus, il a été remarqué que l'apparition des BOC pouvait ne pas se manifester au début de la maladie et être observée en cas de répétition de la PL après 6 mois à 1 an ou devant de nouvelles manifestations neurologiques. Néanmoins, dans une étude où la PL a été faite deux fois chez les patients SEP sans BOC, les auteurs ont conclu que ce profil a tendance à persister (180).

- Cas de « non SEP avec SI d'IgG »

Dans d'autres maladies inflammatoires du SNC, tel que la NMO, l'encéphalomyélite aigue disséminée... des BOC peuvent être retrouvées avec des fréquences variables, ainsi que

dans des maladies systémiques avec atteinte neurologique (neuro-lupus, neuro-Sjögren, neuro-Behçet, neuro-sarcoïdose (prévalence varie entre 30 et 70%), syndromes paranéoplasiques avec atteinte du SNC...). On peut les voir aussi au cours des pathologies infectieuses (neuro-syphilis, neurolyme, neuro-VIH...) et tumorales (lymphome du SNC, méningite carcinomateuse) du SNC (153)(164) (Tableau X).

Situations pathologiques	Incidence des BOC IgG
SEP	>95%
Infections neurotropes : méningites, encéphalites, méningo-encéphalites, méningomyélites et myélites infectieuses, aiguës, subaiguës ou chroniques (Exemple : neurosyphilis, neurolyme, leucoencéphalite subaiguë sclérosante, neuro-VIH, neuro-cysticercose)	>90%
Complications neurologiques des maladies auto-immunes systémiques (Exemple : neuro-lupus, neuro-Behçet, neuro-sarcoïdose)	30 à 70%
Pathologies tumorales du SNC : - Syndromes neurologiques paranéoplasiques - Lymphomes du SNC	60% <5%

Tableau X: Les situations pathologiques associées à la présence de BOC d'IgG (181)

- Présence d'une seule bande monoclonale dans le LCR

Ce profil qui est peut fréquent et présente 2% environ doit être signalé au clinicien (182). Celui-ci peut évoluer dans le temps vers une disparition de la bande, persistance d'une seule bande ou l'enrichissement vers un profil oligoclonal (154). Une deuxième PL pourrait être discutée chez ces patients (183).

5. Diagnostic différentiel de la SEP

D'autres pathologies inflammatoires peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec la SEP car l'IRM retrouve des lésions de la substance blanche pouvant mimer des lésions de SEP. Ce sont le contexte clinique, les données biologiques et parfois certaines particularités séméiologiques des lésions IRM qui permettront de réorienter le diagnostic (184).

5.1. L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) (185)

L'ADEM est une pathologie démyélinisante monophasique. Elle survient dans les suites (7 à 15 jours) d'une infection ou d'une vaccination et est plus fréquemment rencontrée chez l'enfant. Sa présentation est proche de celle d'une première poussée de SEP, mais il existe des particularités cliniques, biologiques et radiologiques permettant le diagnostic différentiel :

- Sur le plan clinique, la symptomatologie clinique est souvent plus sévère avec des signes neurologiques plurifocaux pouvant aller jusqu'au coma ;

- Sur le plan biologique, on ne retrouve pas de profil oligoclonal à la PL ;

- Sur le plan radiologique, par rapport à la SEP, on note plus fréquemment :

- Des lésions pseudotumorales ;
- Une atteinte des noyaux gris centraux, en particulier le thalamus ;
- Des prises de contraste de l'ensemble des lésions ;
- Une absence d'atteinte du corps calleux.

C'est surtout l'évolution qui permettra de confirmer le diagnostic avec :

- L'absence de nouvelle poussée clinique ;

- L'absence de nouvelle lésion ou de trous noirs sur les IRM de contrôle.

5.2. Le lupus (186) (187)

Les lésions sont généralement secondaires à une atteinte inflammatoire du système vasculaire (vascularités) et conduiraient à des démyélinisations d'origine ischémique, mais des atteintes directes du SNC par des phénomènes inflammatoires seraient également possibles, bien que plus rares.

Les lésions cérébrales, souvent silencieuses cliniquement, sont plus fréquemment d'origine vasculaire et se traduisent en IRM par des hypersignaux T2 non spécifiques de la substance blanche profonde et des hypersignaux sous-corticaux.

Les hypersignaux T2 sont rarement juxtaventriculaires ou au sein du corps calleux, ce qui permet de les différencier des lésions de SEP. De plus, des lésions de la substance grise (noyaux gris centraux) sont possibles et sont plus fréquemment rencontrées que dans la SEP.

Les lésions médullaires, se traduisant cliniquement par un syndrome médullaire aigu (myélite), seraient également d'origine vasculaire et se traduisent en IRM par des hypersignaux T2 plus étendus en hauteur mais également en surface sur les coupes axiales que les lésions de SEP. De plus, ces lésions sont plus volontiers expansives.

5.3. La maladie de Behçet (187) (188)

Les lésions correspondent à une atteinte inflammatoire périvasculaire avec perte neuronale et myélinique au contact. Au niveau cérébral, la maladie de Behçet se traduit en IRM par des hypersignaux T2 au sein de la substance supratentorielle, pouvant prendre le contraste et dont l'aspect est proche des lésions de SEP. Mais ces lésions sont plus fréquemment associées à des hypersignaux T2 au niveau du tronc cérébral, des capsules internes et des noyaux gris centraux, en particulier du thalamus, ce qui permet de les différencier d'une SEP. De plus, en cas de forme évoluée, il existe une atrophie marquée, prédominant au niveau du tronc cérébral, ce qui n'est pas le cas dans la SEP.

Les lésions médullaires sont rares mais très proches des lésions de SEP et il est souvent difficile de les différencier.

5.4. La neurosarcoïdose (189) (190)

La neurosarcoïdose est une granulomatose atteignant préférentiellement les espaces leptoméninges, mais il peut s'y associer une atteinte parenchymateuse dont la nature exacte est discutée.

Au niveau cérébral, elle se présente en IRM comme une leptoméningite micronodulaire de la base ou diffuse avec atteinte secondaire des nerfs crâniens, du chiasma optique et de la région hypothalamo-hypophysaire. Il peut exister une extension des prises de contraste le long des espaces périvasculaires vers le parenchyme cérébral se traduisant par des lésions nodulaires rehaussées entourées d'œdème.

Il peut s'associer à ces lésions des hypersignaux T2 au sein de la substance blanche juxtaventriculaire dont l'aspect est proche des lésions de SEP. Certaines de ces lésions peuvent prendre un aspect expansif avec prise de contraste pouvant mimer une forme pseudotumorale de SEP.

Au niveau médullaire, on peut retrouver le même type d'atteinte au niveau des espaces leptoméninges, auquel peut s'associer une atteinte intraparenchymateuse se présentant en IRM comme une lésion expansive prenant le contraste pouvant mimer une tumeur ou une SEP.

Que ce soit au niveau cérébral ou au niveau médullaire, le diagnostic différentiel est généralement aisé, car ces hypersignaux ou ces lésions pseudotumorales s'associent généralement aux lésions leptoméninges micronodulaires, permettant d'évoquer le diagnostic de sarcoïdose.

6. Pronostic de la SEP

6.1. La mesure de la progression de la maladie : Expanded Disability Status Scale (EDSS)

En 1983, JF Kurtzke avait proposé l'échelle de cotation du handicap EDSS qui est largement le principal outil le plus utilisé dans le cas de la SEP. Après chaque poussée, il est possible que la personne ne se rétablisse pas complètement et garde des séquelles liées à la maladie (déficits moteurs, sensitifs...) qui seront évaluées et cotées par le neurologue grâce à cette échelle. Celle-ci est utilisée comme moyen d'évaluation de l'évolution du handicap, de comparaison de divers paramètres cliniques, d'examens complémentaires...En d'autres termes, l'EDSS permettra d'apprécier au cas par cas chaque patient, de suivre l'évolution de la maladie et ses conséquences (Tableau XI) (191).

Score	Critères
0	Examen neurologique normal
1	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF
2	Handicap minime d'un des SF (1 SF score 2, les autres 0 ou 1)
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF score 2, les autres 0 ou 1)
3	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1); ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur. (3 ou 4 SF score 2, les autres 0 ou 1)
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF score 3) et 1 ou 2 SF score 2; ou 2 SF score 3; ou 5 SF score 2 (les autres 0 ou 1).
4	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante (1 SF score 4, les autres 0 ou 1). Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère (1 SF score 4, les autres 0 ou 1) ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF score 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
6	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF score 3).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement)
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8	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 (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée; garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9	Patient grabataire; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Tableau XI: Les scores d'incapacité de l'échelle Expanded Disability Status Scale (192)
SF : système fonctionnel

Elle repose sur un examen neurologique standardisé au cours duquel huit paramètres sont évalués (192) :

- Fonction visuelle ;
- Fonction du tronc cérébral ;
- Fonction pyramidale (force des bras et des jambes) ;
- Fonction cérébrale (ou mentale) ;
- Fonction sensitive ;
- Fonction urinaire et du transit intestinal ;
- Fonction cérébelleuse ;
- Autres fonctions.

Cette échelle EDSS permet ainsi d'évaluer le handicap généré par la SEP, côté de 0 à 10. La plupart des patients souffrant de cette maladie ont une distribution bimodale des scores EDSS, avec un premier pic à 1 (pas d'incapacité et signes neurologiques à minima), et un second à 6 (nécessité d'une canne pour marcher). L'échelle n'est pas linéaire et la prise en compte des capacités ambulatoire est importante à partir d'un score de 4. Au-delà, le score dépend pratiquement exclusivement de la capacité de marche (39) (Figure 39).

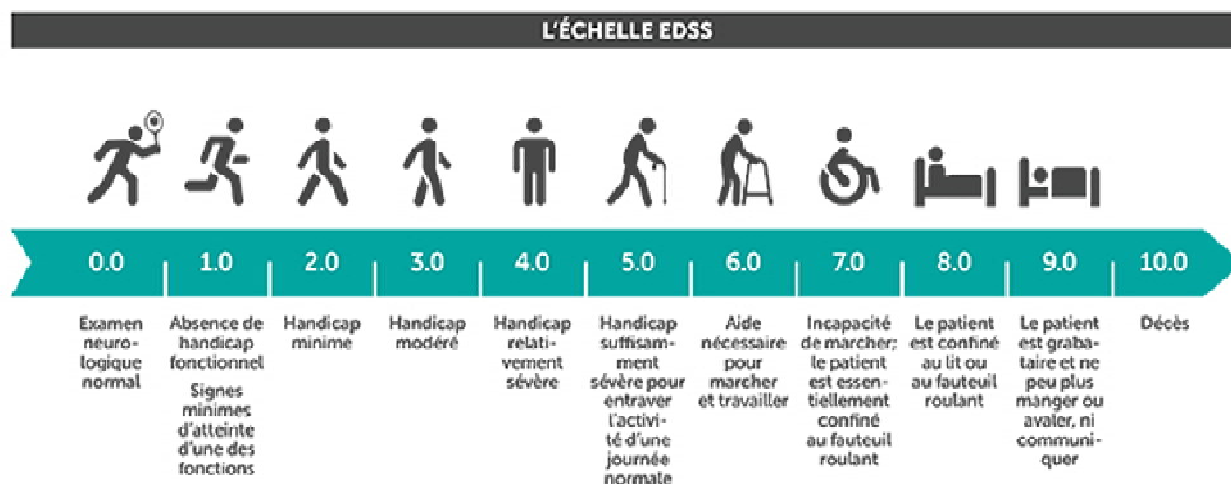


Figure 39: L'Échelle Expanded Disability Status Scale (193)

6.2. La progression de l'handicap

Le pronostic de la SEP est imprévisible pour un individu donné et la progression est très variable (194). Les éléments cliniques pronostiques de la SEP restent discutés. Ils seraient de bon pronostic : une neuropathie optique ou des symptômes sensitifs isolés inauguraux, un intervalle long entre les deux premières poussées et une absence de handicap après 5 ans d'évolution. Les éléments de mauvais pronostic seraient l'atteinte d'un système efférent (deux fois plus de risque), l'atteinte du tronc cérébral, une rémission incomplète (1,9 fois plus de risque), une présentation multifocale, un fort taux de poussées les 2 premières années (Tableau XII). Les éléments prédictifs d'un handicap important (fauteuil roulant) dans les 5 premières années seraient une première rémission incomplète et un fort taux de poussées (112).

Facteurs pronostiques	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Âge de début	< 40 ans	> 40 ans
Forme clinique	Rémittente	Progressive
Symptômes	Névrite optique rétrobulbaire, trouble sensitif	Trouble moteur, cérébelleux, polysymptomatique
Durée de la première rémission	Longue	Courte
Déficit après la première poussée	Absent	Présent
Handicap après 5 ans	Léger	Important
IRM initiale	Normale	Neuf lésions Lésions actives Atrophie
IRM suivantes		Activité persistante

Tableau XII: Les facteurs pronostiques de la SEP (112)

Par ailleurs, les principaux paramètres qui semblent corrélés à l'évolution de la maladie proviennent de l'IRM. La présence d'une lésion active après un SCI multiplie par trois le risque de survenue d'un deuxième épisode après 3 ans d'évolution (195).

Le risque d'évoluer vers une SEP est de 40 % à 5 ans, 60 % à 10 ans, 75 % à 20 ans (110). Le pronostic dépend plus de l'existence ou non de lésions sur l'IRM initiale que du type de présentation clinique. Si l'IRM est normale au début, ce risque est de 10 % à 5 ans et de 20 % à 20 ans. Si l'IRM est anormale, il est de 60 % à 5 ans et de plus de 80 % après 10 ans. Le meilleur pronostic des SCI se présentant avec une neuropathie optique serait lié à l'aspect initial de l'IRM (196), montrant moins de lésions que dans les autres types de présentations cliniques (197). Ainsi, en cas de neuropathie optique inaugurale, le risque de SEP après 15 ans d'évolution est de 25% si l'IRM initiale est normale, et de 68 % en cas de présence de 3 lésions ou plus.

Le nombre de lésions initiales influence aussi le handicap à long terme. S'il existe sur l'IRM initiale trois ou quatre critères de DS, le risque de handicap est important après 5 ans d'évolution de la maladie (109).

S'il existe plus de dix lésions sur l'IRM initiale, 75 % des patients installeront un handicap perturbant leur vie quotidienne, et le tiers d'entre eux auront besoin d'un appui unilatéral à la marche. Il en est de même en cas d'accumulation importante des lésions les 5 premières années (198).

PARTIE IV :
PRISE EN CHARGE
PLURIDISCIPLINAIRE
DE LA SEP

1. Neurologue (199) (200) (201)

Le neurologue est au centre de la prise en charge pluridisciplinaire de la maladie, c'est le premier interlocuteur du patient atteint d'une SEP, en commençant par la recherche du trouble constaté, passant à la confirmation du diagnostic pour finir par instaurer un traitement adéquat ou le modifier si nécessaire.

Le rôle du neurologue est dans ce contexte primordial. Celui-ci tient compte non seulement des symptômes les plus évidents et perçus par le patient et lui-même, mais aussi des symptômes plus difficiles à détecter. La difficulté est de faire un tri parmi un grand nombre de symptômes reliés directement à la SEP et d'autres provenant de problèmes surajoutés telles que céphalées, migraines, tendinites, altérations de l'état général. Ainsi, le soutien psychologique et la disponibilité restent des éléments essentiels dans la relation patient-médecin.

1.1. L'éducation thérapeutique (ETP) (202) (203)

L'ETP est définie par l'OMS en 1998 comme suit : « l'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation, des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Cette démarche a pour finalité de permettre aux patients (ainsi qu'à leur famille) de mieux comprendre leur maladie et son traitement, à collaborer avec les soignants et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie» (204).

L'ETP comporte :

- Une information sur la maladie, ses conséquences et son retentissement sur la vie personnelle, familiale et socioprofessionnelle ;

- Une information sur les traitements disponibles et adaptés, leurs effets bénéfiques attendus ou indésirables possibles, ce qui est adapté aux besoins, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et les résultats de ces examens ;
- Des conseils et un apprentissage de la gestion des symptômes (notamment la fatigue), les capacités physiques (sport, renforcement musculaire, rééducation) et l'adaptation de vie au quotidien ;
- Des connaissances sur la bonne pratique des injections en respectant les règles de sécurité et d'hygiène.

1.2. Le traitement médical

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la SEP. Néanmoins, une prise en charge précoce et multidisciplinaire permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients et de lutter contre les complications.

Cette prise en charge doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire qui assemble des professionnels de santé du secteur médical et paramédical. Elle permet 3 types d'action en fonction de l'objectif thérapeutique recherché (205) :

- **Traitements de la poussée** : il s'agit généralement de la corticothérapie. Elle a pour objectif de diminuer l'intensité et la durée des symptômes en réduisant la durée de la réaction inflammatoire ;
- **Traitements de fond** : ils agissent sur l'évolution de la maladie en réduisant la fréquence des poussées et en retardant la progression du handicap. Ces traitements médicamenteux sont pris dès le début de la maladie et sur une période de plusieurs années. Ils sont principalement destinés aux formes SEP-RR ou SEP-SP avec poussées surajoutées. Ils sont soit sous forme d'injectable soit sous forme de comprimé ;

- **Traitements symptomatiques** : font appel à divers médicaments destinés aux symptômes associés à la maladie (douleur, fatigue, dépression, troubles sensitifs et cognitifs, troubles urinaires ou sexuels...). La prise en charge de ces symptômes a pour but d'améliorer le confort de vie des patients et de prévenir les complications. Elle consiste en l'adaptation des traitements médicamenteux et l'instauration d'un programme de réadaptation qui aidera le patient à s'adapter aux fluctuations de la maladie.

1.2.1. Le traitement de la poussée

1.2.1.1. La corticothérapie

Les glucocorticoïdes de synthèse sont des anti-inflammatoires connus depuis les années 1950. Outre leur action anti-inflammatoire, ils agissent sur le métabolisme glucidique et protidique, et sont antipyrétiques, analgésiques, antiallergique et diminuent les défenses immunitaires (206).

Le traitement par corticoïdes repose sur l'administration de la méthylprédnisolone (MP) à la dose de 1g en perfusion lente pendant 3 à 5 jours de suite.

Cependant, cette pratique est basée sur des études qui, menées entre les années 1970 et 2000, souffrent de limites méthodologiques. Peu d'études étaient randomisées et comportaient un authentique bras placebo IV et une évaluation en aveugle. Les schémas d'administration étaient très variés, le délai entre le début de la poussée et le traitement par corticoïdes était variable allant au-delà d'un mois, les critères d'évaluation de la récupération étaient différents et enfin les effectifs souvent faibles (206).

Ainsi, il a été montré que la MP à dose usuelle n'avait aucun impact non seulement sur la récupération des poussées mais tend également à favoriser les récives (207).

Dans une base de donnée publiée en 2012, les auteurs ont repéré plusieurs études répondant aux critères de randomisation et comparant l'efficacité de la MP par voie orale et intraveineuse. Aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux voies d'administration sur le plan clinique, paraclinique et thérapeutique (207).

En 2015, l'étude COPOUSEP (Corticothérapie Orale dans le traitement des POUssées de SEP) (206) qui est une étude française multicentrique, initiée par le réseau SEP-Bretagne a apporté des arguments forts en faveur de la corticothérapie orale à forte dose pour le traitement des poussées de SEP et a permis de confirmer l'hypothèse de non-infériorité de la MP à forte dose par voie orale comparée à la voie intraveineuse (IV), en termes d'efficacité et de tolérance. Le critère majeur de l'étude consistait à une amélioration des patients d'au moins 1 point EDSS sur le système fonctionnel le plus touché, au cours des 28 jours qui suivent le début du traitement. Pour cela, 200 patients atteints d'une SEP-RR recevaient une perfusion et absorbaient 10 gélules en début de perfusion. Les résultats de cette étude sont les suivants (206) :

- 80,5% des patients traités par voie orale versus 80% du groupe des patients IV atteignaient le critère majeur de l'étude ;
- 76,8% du groupe oral versus 75,6% du groupe IV étaient améliorés d'au moins 1 point EDSS. À 6 mois, 65,6% des patients versus 66,7% avaient totalement récupéré avec un temps médian de récupération de 1,8 mois dans le groupe oral versus 1,3 mois dans le groupe IV, différence non significative et probablement expliquée par le fait que d'avantage de patients recevaient 2 jours de traitement additionnel dans le groupe IV ;
- 70% du groupe oral versus 72% du groupe IV ne présentaient pas de nouvelle poussée (jusqu'à 6 mois de suivi) ;
- La tolérance ressentie était presque similaire entre les deux groupes, sauf pour l'insomnie qui était plus fréquemment rapportée par les patients traités par voie orale ;
- La corticothérapie orale est moins invasive et plus confortable pour le patient avec un accès rapide au traitement ;
- Economies significatives en terme de coûts pour la corticothérapie orale (pas d'hospitalisation ni recours aux professionnels et au matériel nécessaires pour les perfusions à domicile).

1.2.1.2. La plasmaphérèse (208) (209) (210)

Le traitement par échanges plasmatiques ou plasmaphérèse est l'un des traitements les plus utilisés en cas de poussée réfractaire invalidante malgré un traitement par corticoïdes bien conduit. Cette technique vise, via une procédure extracorporelle, à purifier le sang en apportant des substances manquantes ou en retirant des substances nocives du plasma.

Une fois retiré, le plasma est remplacé par de l'albumine ou du plasma frais. Le protocole comprend le plus souvent cinq à six cycles : habituellement 1,3 fois la masse du plasma sanguin (formule de calcul ajustée selon le poids et le sexe), soit deux à trois litres par échange, réalisé un jour sur deux afin de permettre la reconstitution des facteurs sanguins et plus particulièrement du fibrinogène. Après cinq à six échanges plasmatiques, on obtient un état d'équilibre avec une élimination significative de plus de deux tiers des principaux composants plasmatiques : Ig mais aussi des cytokines, avec un effet indirect qui a également été montré sur l'équilibre TH1/TH2, les LTreg et les lymphocytes NK.

1.2.2. Le traitement de fond

À la fin des années 1990, un grand essai clinique mené en Amérique du nord a prouvé que le traitement par interféron bêta (IFN β) réduisait le nombre de poussées d'environ 30% (211). Le but de ces traitements est de réduire la fréquence des poussées et de retarder l'apparition de la phase progressive. Il existe ainsi des traitements de première intention représentés par les immunomodulateurs (IFN β , acétate de glatiramère (AG), teriflunomide et le diméthylfumarate (DMF)) et de 2^{ème} et 3^{ème} intention par les immunosuppresseurs (natalizumab, fingolimod (FGD), alemtuzumab et mitoxantrone (Mx)) (Figure 40). Le recours à ces derniers s'envisage en cas d'inefficacité des traitements de première intention malgré une prise régulière et prolongée ou d'emblée, en cas de pathologie agressive avec progression du handicap et activité IRM.

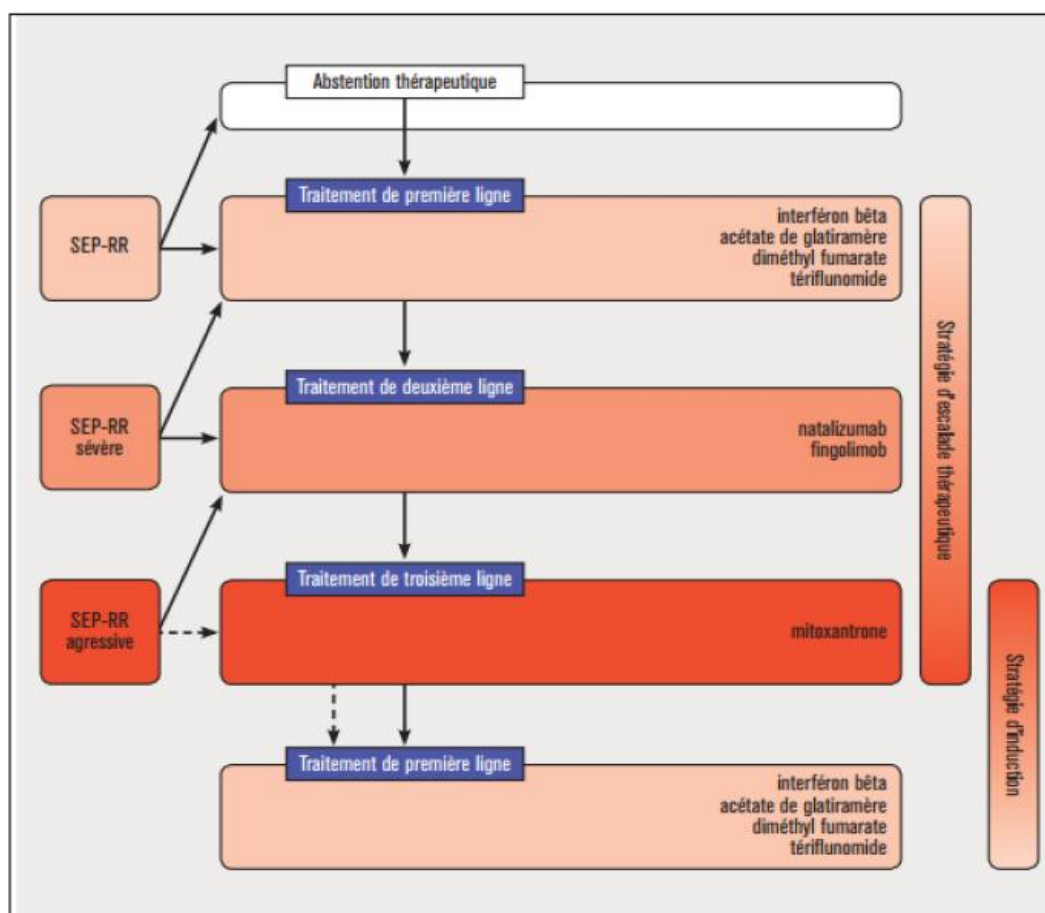


Figure 40: La stratégie thérapeutique SEP récurrente-rémittente (212)

1.2.2.1. Les traitements de première ligne : Les immunomodulateurs

Les traitements de fond spécialement prescrits aux patients ayant une SEP en première intention, sont la plupart de la famille des immunomodulateurs par voie injectable : IFN β et AG. Cependant, depuis 2015, la prise en charge de la SEP compte deux nouveaux traitements de fond administrés par voie orale : le tériflunomide et le diméthylfumarate (213) (214).

a. IFN β -1a et IFN β -1b

Les IFN sont des petites protéines produites naturellement par l'organisme. Elles sont produites par divers types de cellules du système immunitaire dont les fibroblastes et les macrophages afin de défendre l'organisme des infections virales et réguler la réponse immunitaire (215) (216).

- **IFN-bêta-1a** est un IFN recombinant, glycosylé produit par des cellules d'ovaires de hamster identique à IFN β humain. Deux IFN β -1a sont commercialisés : Avonex® (1997), administré par voie intramusculaire (IM) à la dose de 30 μ g de façon hebdomadaire et Rebif® (1998), s'injecte à la dose de 22 ou 44 μ g, trois fois par semaine par voie sous-cutanée (SC) (217) (218);

- **IFN-bêta-1b** est un IFN recombinant, non glycosylé, produit par *Escherichia coli*. Il est commercialisé sous deux noms : Betaferon® (1995) et Extavia® (2008). Il s'administre à la dose de 250 μ g par voie SC un jour sur deux (217).

- Mécanisme d'action

Les IFN β -1a et IFN β -1b ont le même mécanisme d'action. Le rôle exact des IFN β dans la SEP n'est pas encore totalement élucidé mais on sait que leur liaison aux récepteurs spécifiques entraînerait plusieurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Ils inhibent la présentation de l'antigène, induisent une diminution de production par les LT et leur activation inhibent la production de cytokines Th-1 pro-inflammatoires, activent la sécrétion de cytokines Th-2 anti-inflammatoires et/ou inhibent le passage de lymphocytes auto-réactifs dans le SNC en modifiant la perméabilité de la BHE (216) (Figure 41).

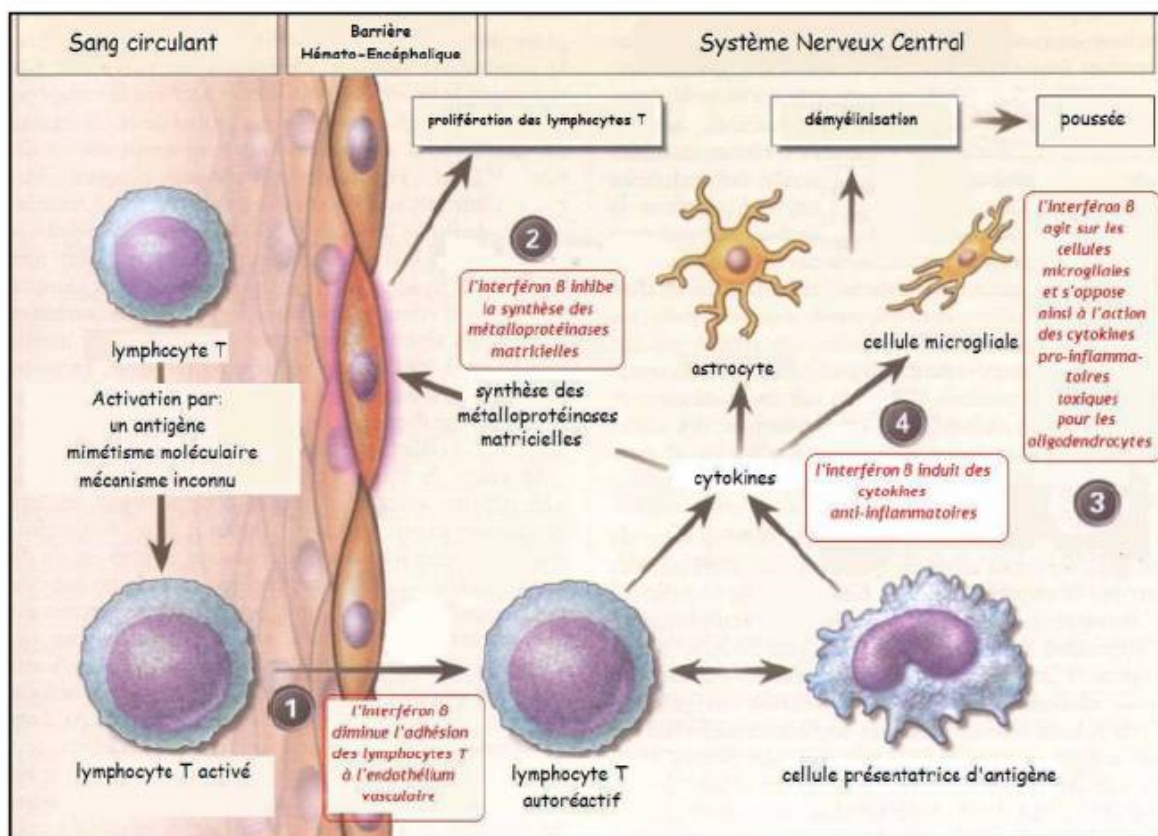


Figure 41: Le mécanisme d'action de l'interféron bêta (219)

- Études et efficacité

Plusieurs études multicentriques de niveau de preuve fort ont démontré une efficacité des IFN β commercialisés sur la fréquence des poussées et la progression des lésions IRM. Les études sur l'IFN β dans les SCI révèlent un effet bénéfique en termes de conversion en SEP et de progression du handicap (214).

Au cours du traitement, un pourcentage variable de patients développe des anticorps neutralisants. La probabilité cumulative de produire de tels anticorps neutralisants serait supérieure sous Betaferon® que sous Avonex®. Ces anticorps peuvent diminuer l'efficacité du traitement. Une séronégativisation survient néanmoins chez un tiers des patients, et bien plus fréquemment sous Betaferon® que sous Rebif®. Enfin, les patients qui ne développent pas d'anticorps neutralisants au bout de 24 mois de traitement, ont peu de risque d'en développer plus tard (217).

- Indications et posologie

Le tableau XIII présente les différentes indications des IFN β , la posologie ainsi que leur voie d'administration.

	IFN-bêta-1a Avonex®	IFN-bêta-1a Rebif®	IFN-bêta-1b Betaferon®	IFN-bêta-1b Extavia®
Posologie	30 μ g 1 fois/semaine	22-44 μ g 3 fois/semaine	250 μ g 1 jour/2	250 μ g 1 jour/2
Voie d'administration	Intra Musculaire	Sous Cutanée	Sous Cutanée	Sous Cutanée
Indication	- SEP RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années - SCI	- SEP RR caractérisée par deux poussées ou plus au cours des deux années - SCI	- SEP RR caractérisée par deux poussées ou plus au cours des deux années - SEP SP évoluant par poussées - SCI	- SEP RR caractérisée par deux poussées ou plus au cours des deux années - SEP SP évoluant par poussées - SCI

Tableau XIII: Les différentes indications des bêta-interférons (220)

- Effets indésirables

Les effets indésirables sont en général modérés, se manifestent principalement par une réaction au site d'injection (rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau, douleur...) et par un syndrome pseudo-grippal (frissons, courbatures, fièvre, céphalées, myalgies, malaises...) au début du traitement, qui peut être prévenue par la prise d'un antipyrétique type paracétamol. Leur prévention repose sur une attention particulière à la technique d'injection. Après injection, la réalisation de massages, l'application de froid et l'interdiction d'exposition excessive au soleil permettent de prévenir ces complications (213).

Les autres effets secondaires sont plus graves mais plus rares (221) (222) (223) :

- Toxicité hépatique : la cytolyse hépatique est la complication biologique la plus fréquente. Elle serait plus fréquente avec le Betaferon® puis le Rebif®, pour être peu plus rare avec l'Avonex®. Il est ainsi nécessaire de surveiller le taux des transaminases mensuelles pendant trois mois puis semestrielle. Si l'élévation est supérieure à cinq fois la normale, le traitement doit être stoppé ;
- Altération de la formule sanguine : la survenue de leucopénie ou de thrombopénie n'est pas rare ;
- Les dysfonctions thyroïdiennes ne s'accompagneraient que très rarement de signes cliniques et seraient le plus souvent régressives. De façon exceptionnelle, une hypothyroïdie clinique ou une hyperthyroïdie peut survenir ;
- Le lien entre dépression et IFN β reste débattu. Il est préférable d'éviter l'utilisation d'IFN β chez les patients avec dépression non équilibrée. Il convient d'être attentif aux changements d'humeur sous IFN β qui peuvent nécessiter un traitement.

- Contre-indications (222) (224)

Les contre-indications décrites sont :

- Grossesse ;
- Allaitement ;
- Epilepsie non stabilisée par un traitement ;
- Insuffisance hépatique ;
- Dépression.

b. Acétate de Glatiramère (Copaxone®)

L'AG est un polypeptide synthétique constitué de quatre acides aminés naturels (L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine) qui lui confèrent une structure proche d'un antigène majeur de la myéline (MBP). Il est indiqué dans le traitement de la SEP-RR chez les patients autonomes qui marchent encore seuls. Il est commercialisé sous le nom de COPAXONE® (87).

- Mécanisme d'action

L'AG se fixe sur les antigènes d'histocompatibilité et interfère avec le processus de CPA et avec l'activation des LT spécifiques dirigés contre la MBP. Il induit une différenciation du LT-h1 en LT-h2, favorise la migration des LT spécifiques dans le SNC et aurait des propriétés neuroprotectrices par l'activation de facteurs neurotrophiques (Figure 42) (225) (226).

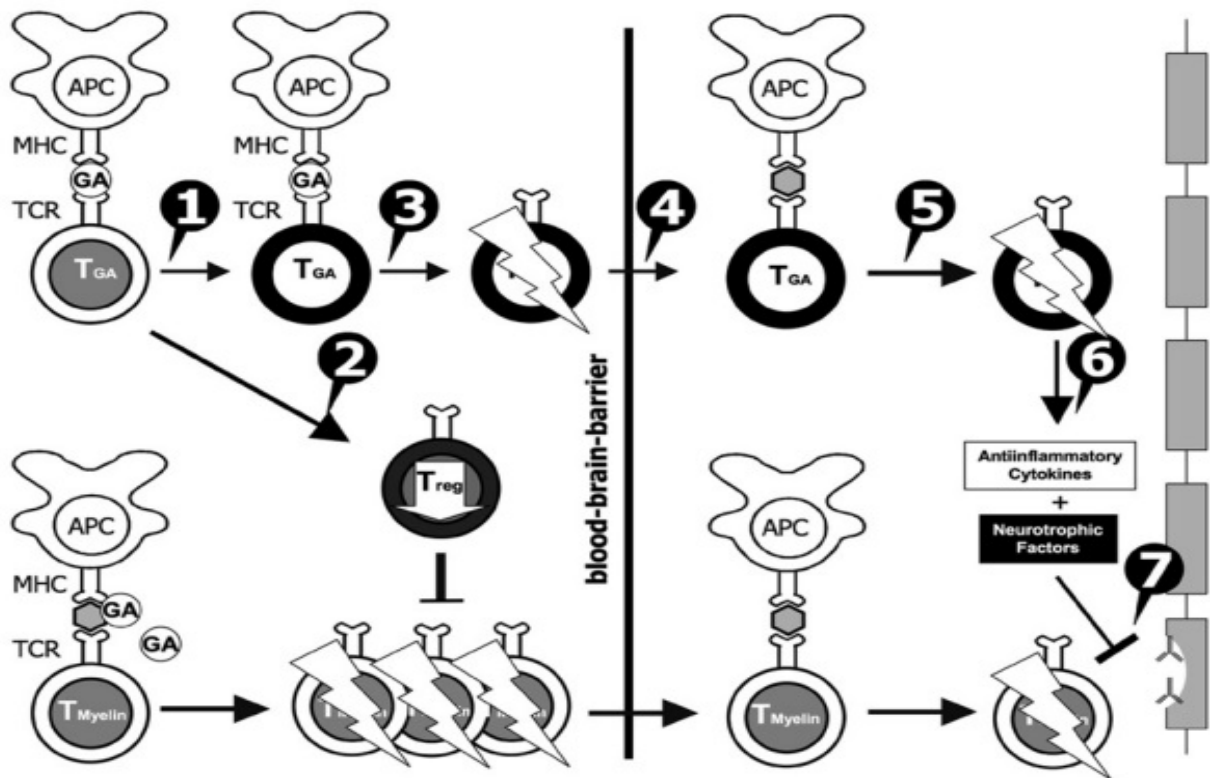


Figure 42: Les différents mécanismes d'action de l'acétate de glatiramère (227)

- 1 : GA présente une liaison compétitive au complexe CMH-II et un antagonisme TCR. De plus, GA est capable de déplacer la MBP du site de liaison sur les molécules du CMH-II et induit une différenciation des LT en Th2 ;
- 2 : Les cellules CD8+, CD4+ et CD25+ sont induites par le traitement AG en contrebalançant l'équilibre immunorégulateur perturbé lors de la SEP ;
- 3 : L'activation constante a un impact important sur l'induction et le maintien des TCR ;
- 4 : Migration des LT via la BHE vers le SNC ;
- 5 : À l'intérieur du SNC, les LT interfèrent avec les antigènes du SNC comme la MBP ;
- 6 : En réponse, des cytokines antiinflammatoires sont sécrétées, ce qui atténue le processus inflammatoire ;
- 7 : Les LT spécifiques de l'AG sécrètent des neutrophiles favorisant la remyélinisation et la protection axonale.

- Indications et posologie

Copaxone® s'administre à la dose de 20 mg par jour en SC (217). Il est indiqué dans les formes récurrentes de SEP caractérisées par au moins deux poussées récurrentes au cours des deux années précédentes, ainsi que pour les patients ayant présentés un seul événement démyélinisant (SCI).

En fin avril 2017, Copaxone® à la dose de 40 mg est disponible, il est administré trois fois par semaine en SC (228). Actuellement, il n'y a pas de données démontrant l'intérêt de l'AG chez les patients atteints de SEP de forme d'emblée, ou SEP-SP (229).

- Etudes d'efficacité

L'étude GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration) qui est une étude pivot de phase III, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'AG, administré à raison de trois doses hebdomadaires de 40 mg sur une période de 12 mois. Les résultats de l'étude ont démontré que le traitement par l'AG, administré à une dose de 40 mg trois fois par semaine, a permis de réduire de 34% le nombre de poussées sur une période de 12 mois, comparativement à ce qui a été observé chez les personnes ayant reçu le placebo. Les chercheurs ont également signalé une baisse de 44,8% de l'activité de la maladie, mesurée par l'IRM chez les patients traités. La comparaison entre IFN β et AG dans deux essais thérapeutiques, BEYOND (IFN β -1b versus AG) et REGARD (IFN β -1a SC versus AG) ne révèle aucune différence pour la réduction du nombre de poussées, les lésions IRM ou la progression du handicap (EDSS) (3).

- Effets indésirables

- Réactions au site d'injection : douleurs, rougeurs, prurit, ecchymoses ;
- Réactions transitoires : douleur thoracique, dyspnée, palpitations et/ou anxiété.

Contrairement aux IFN, l'AG ne nécessite pas de surveillance biologique particulière (217) (218).

c. Tériflunomide (Aubagio®)

Le teriflunomide est une substance immunomodulatrice sélective utilisé avant dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique. Il a obtenu son AMM en octobre 2013 pour le traitement des patients atteints de SEP-RR et est commercialisé sous le nom d'Aubagio®. Il se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé de 14 mg à prendre une fois par jour (230) (231) (232).

- Mécanisme d'action

Doué de propriétés anti-inflammatoires, le tériflunomide est un agent immunomodulateur qui inhibe de manière sélective et réversible la dihydro-orotate déshydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. En conséquence, le tériflunomide réduit l'activation et la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier (230) (233) (234).

- Indications

Aubagio® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes SEP-RR. Sachant que le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les IFN β -1a (Avonex® et Rebif®), les IFN β -1b (Betaferon® et Extavia®) et l'AG (Copaxone®), Aubagio® est une alternative thérapeutique par voie orale à ces traitements. La prescription d'Aubagio® est réservée aux spécialistes en neurologie (235).

- Etudes d'efficacité

Dès 2006, sont publiés les résultats d'une première étude de phase II, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tériflunomide par rapport au placebo au cours de la SEP RR. Cet essai était jugé sur des critères d'IRM cérébrale réalisée toutes les 6 semaines pendant neuf mois, et sur l'évolution clinique. La dose de 14 mg/jour réduisait le nombre de poussées et l'augmentation des séquelles par rapport au placebo et est très actives sur toutes les anomalies IRM (236).

Entre 2004 et 2008, l'étude TEMSO (TERiflunomide Multiple Sclerosis Oral) réunissait 1086 patients adultes de 127 centres dans 21 pays pour un essai en double aveugle contre placebo (237). Les résultats de cette étude ont montré une réduction significative du taux annualisé de poussées (TAP) de 37 % par rapport au placebo ainsi que les lésions visibles en IRM.

L'étude TOWER (Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis) qui est une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo et menée auprès de patients atteints de SEP-RR, a évalué l'efficacité et la sécurité du teriflunomide. Au total, 1165 patients ont participé à l'étude qui s'étalait sur une période de 48 semaines au minimum. Les résultats de l'étude communiqués en 2012 sont les suivants :

- Réduction du TAP de 32 % par rapport au placebo ;
- Réduction relative de 33 % du risque de progression du handicap, mesurée par l'échelle EDSS a été observée et confirmée après 3 mois chez les patients traités par teriflunomide à 14 mg.

Enfin, une toute dernière étude nommée TENERE (TERifluNomidE and REbif) comparant la supériorité du teriflunomide à l'IFN β -1a n'a pas retrouvé de différence sur le critère de jugement principal qui combinait la survenue d'une nouvelle poussée ou le délai de survenue, de l'échec au traitement (238).

- Effets indésirables et contre-indications

Les effets secondaires attendus à l'introduction du traitement sont rares. Ils sont à la fois cliniques et biologiques (239) :

- Sur le plan clinique, des troubles digestifs ont été observés dans 15 à 20 % des cas. Ils sont le plus souvent réversibles sans arrêt de traitement. Une très discrète élévation de la pression artérielle et une diminution de la densité capillaire ont également été rapportés ;
- Les effets biologiques sont peu fréquents et réversibles, justifiant simplement une surveillance régulière des transaminases et de la numération formule sanguine.

Le tériflunomide est contre indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'infection active, de diminution des globules sanguins ou des défenses immunitaires ; de même, la femme enceinte ou allaitante.

L'élimination du produit est extrêmement lente (jusqu'à deux ans) et doit être accélérée en cas de besoin par l'administration durant 11 jours de charbon activé de cholestyramine, Questran® pour faire baisser le taux sanguin de teriflunomide à une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/litre permettant par exemple une grossesse sans risque ou un relai par un autre immunosuppresseur alors qu'aucun intervalle n'est nécessaire lors d'un changement de traitement en IFN β ou AG ou vice versa.

- Surveillance (230) (240)

- NFS complète incluant formule leucocytaire et numération plaquettaire ;
- Surveillance hépatique : dosage des enzymes hépatiques avant le traitement puis toutes les deux semaines pendant les six premiers mois de traitement. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, le traitement devra être interrompu ;
- Surveillance de la pression artérielle : contrôle périodique.

d. Diméthyle fumarate (Tecfidera®)

Le DMF ou BG-12 est un ester de l'acide fumarique utilisé en traitement du psoriasis. Il est commercialisé sous le nom de Tecfidera® en 2014, à la dose de 120 mg et 240 mg sous forme de gélules gastrorésistantes dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-RR. 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 (231) (240) (241).

- Mécanisme d'action

Le BG-12 induit une activation du nuclear factor erythroid-2-related factor-2 (Nrf-2), responsable d'un effet anti-inflammatoire (induction de production de cytokines Th2) et neuroprotecteur. La synthèse du facteur de transcription Nrf2 induit ainsi l'activation de différentes voies métaboliques réduisant le stress oxydatif dans les cellules neuronales et gliales. Il permettrait une diminution de la sécrétion des cytokines et de l'expression des molécules d'adhésion des cellules effectrices du système immunitaire (212) (241) (242).

- Etudes d'efficacité

Dans deux études, DEFINE (243) (244) et CONFIRM (245), études multicentriques, de phase III, en double aveugle versus placebo, Tecfidera® a démontré son efficacité sur la réduction du TAP (53% et 44%) et sur l'apparition de nouvelles lésions en IRM ainsi que du nombre de lésions actives captant le produit de contraste. En revanche, l'efficacité sur la progression du handicap n'a été démontrée que dans l'étude DEFINE (Tableau XIV).

- Effets indésirables et contre-indications

Les principaux effets secondaires du produit comprennent des symptômes gastro-intestinaux et des bouffées vasomotrices, survenant surtout à l'introduction du traitement (239). Par ailleurs, quelques rares cas de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive) ont été observés sous DMF dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée. L'arrêt du traitement est impératif en cas de suspicion de LEMP.

Tecfidera® n'a pas d'effet tératogène démontré. Cependant, comme pour tout nouveau produit, la prudence s'impose et il est recommandé que les femmes aient une contraception efficace avant de débiter le traitement. La poursuite du traitement en cas de grossesse doit être discutée au cas par cas en fonction de la balance bénéfice/risque (239).

- Surveillance

Tecfidera® pouvant diminuer le taux de lymphocytes de 30%, la réalisation d'un hémogramme est recommandée à l'instauration du traitement puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques.

Il est également recommandé d'évaluer la fonction rénale (créatinine, urémie et analyse d'urines notamment), ainsi que la fonction hépatique (ALAT et ASAT notamment) : avant d'instaurer le traitement, après 3 et 6 mois de traitement puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques (239) (246).

Le tableau XIV compare l'efficacité et la tolérance du tériflunomide et du DMF.

Nom du produit	Posologie	Réduction relative du TAP	Réduction relative de l'aggravation du handicap (EDSS)	Réduction relative de l'activité en IRM*	EI communs	EI graves
Tériflunomide						
Études : TEMSO, n = 1 086 ; TOWER, n = 1 165	14mg/j per os	37 et 32 %	30% et 33 %	69 %, non évalué	Diarrhée, affinement du cheveu, rash cutané	Aucun
Diméthyl fumarate						
Études : DEFINE, n = 1 237 ; CONFIRM, n = 1430	240mg 2 fois/j per os	53 % et 44 %	38% et 21 %	85 % et 71 %	Flush, symptômes gastro-intestinaux	LEMP

Tableau XIV: L'efficacité et tolérance des nouveaux traitements ayant l'AMM dans la SEP rémittente (3)

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

TAP : taux annualisé de poussées

**élargissement/nouvelles lésions T2 ou prise de contraste des lésions T1 après injection de Gd*

1.2.2.2. Les traitements de deuxième ligne : Les immunosuppresseurs

a. Natalizumab (Tysabri®)

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion plus spécifiquement, l' α 4-intégrine, protéine transmembranaire fortement exprimée à la surface des lymphocytes qui empêche le passage des leucocytes à travers la BHE et par conséquent, diminue le risque des réactions auto-immunes au sein du LCR. En juin 2006, celui-ci a obtenu son AMM et fut commercialisé en France en avril 2007 (247) (248) (249).

- Mécanisme d'action

L'intégrine $\alpha 4 \beta 1$ est exprimé à la surface des lymphocytes et des monocytes. Elle se lie à son ligand VCAM-1 exprimé à la surface des cellules endothéliales de la BHE pour assurer la migration des cellules dans le parenchyme cérébral. Le natalizumab va agir comme un inhibiteur de la sous unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$ qui est présente à la surface des lymphocytes activés et des monocytes et va donc bloquer l'interaction intégrine $\alpha 4 \beta 1$ /VCAM-1, ce qui va limiter la migration des cellules immunitaires à travers la BHE et par conséquent, diminuer le risque de réactions auto-immunes au sein du LCR (Figure 43).

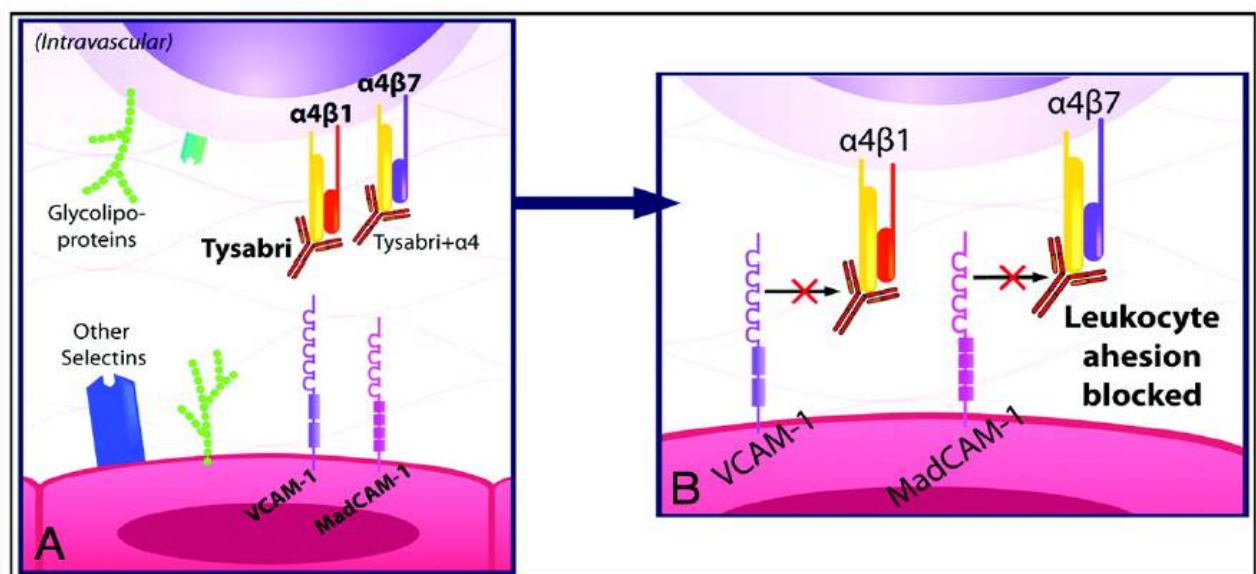


Figure 43: Le mécanisme d'action du natalizumab (250)

A : le natalizumab bloque l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales en bloquant l'interaction de la sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$ avec VCAM-1 et avec MAdCAM-1.

B : cela empêche les leucocytes autoréactifs de sortir des vaisseaux sanguins et d'entrer dans les organes cibles pour provoquer une inflammation.

- Indications et posologie

Le natalizumab est commercialisé sous le nom de Tysabri®, il est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP-RR chez le groupe de patients suivants (251) :

- En second intention chez les patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par IFN (SEP présentant au moins une poussée sous traitement au cours de l'année précédente et avec une IRM montrant au moins une lésion Gd+ ou au moins 9 lésions T2) ;
- Ou en première intention chez les patients présentant une SEP-RR sévère d'évolution rapide (SEP avec au moins 2 poussées invalidantes en 1 an et une IRM présentant au moins une lésion Gd positive ou une augmentation de la charge lésionnelle).

Tysabri® est un médicament à usage hospitalier administré sous forme d'une perfusion IV de 300 mg en 1 heure, suivie d'une heure d'observation. Cette perfusion est à renouveler toutes les 4 semaines.

- Etudes d'efficacité

L'étude de phase III AFFIRM a comparé le natalizumab au placebo pendant deux ans sur une cohorte de 942 patients. Dans cet essai contre placebo, les résultats sont les suivants (252) :

- Le TAP à deux ans était diminué de 68 % dans le groupe traité (Figure 44) ;
- La progression du handicap était réduite de 42 % avec un score EDSS maintenu à 3 mois et de 54 % avec un EDSS maintenu à 6 mois ;
- Les critères secondaires d'imagerie corroboraient ces résultats avec une réduction de 92 % du nombre de lésions Gd+ à deux ans et de 83 % du nombre de lésions T2 nouvelles ou en expansion (Figure 45).

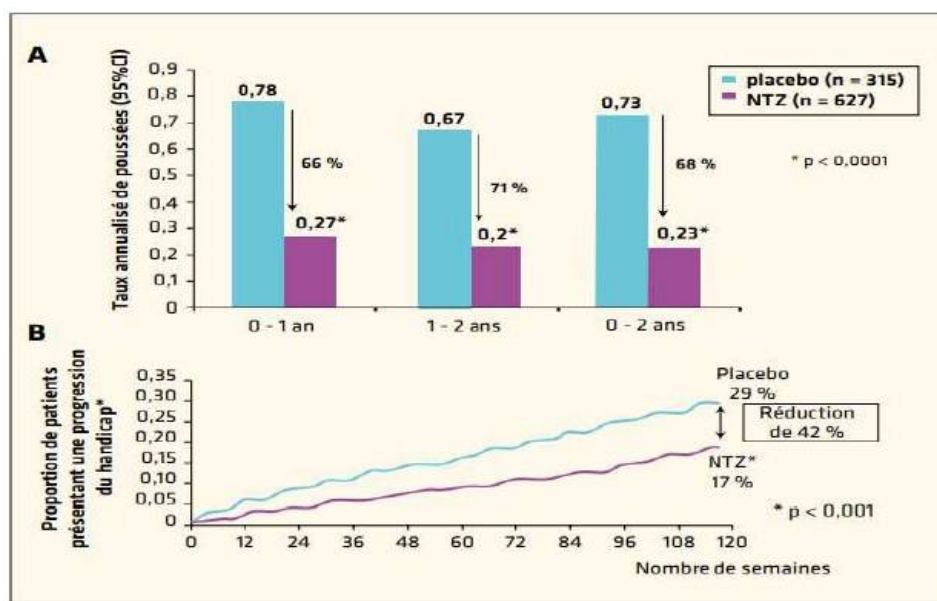


Figure 44: Les résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères cliniques primaires (252)

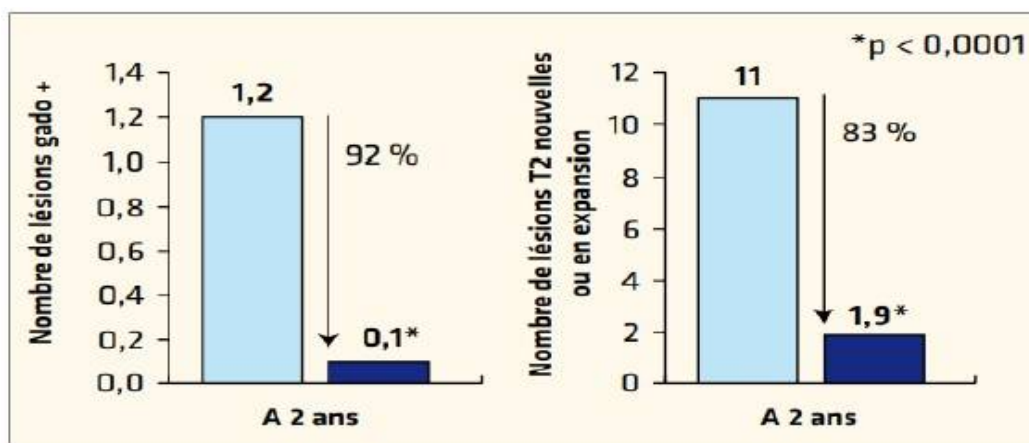


Figure 45: Les résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères secondaires d'imagerie (252)

L'ampleur de l'efficacité clinique à 2 ans semble encore plus marquée dans le sous-groupe des patients naïfs de traitements, avec plus de 2 poussées dans l'année précédente et une IRM présentant plus d'une lésion Gd+. En comparaison des patients ayant reçu le placebo, le groupe traité a présenté une diminution de 81 % du TAP, et de 53 % du risque de progression du handicap pour un score EDSS maintenu à 3 mois (64 % pour un EDSS maintenu à 6 mois) (253).

Par ailleurs, l'analyse post hoc des données de l'étude AFFIRM a fait apparaître pour la première fois la notion de maladie non active, définie par l'absence d'évolution clinique (ni poussée, ni progression du handicap) et IRM (ni lésion Gd+, ni nouvelle lésion T2). À 2 ans (Figure 46), il existait dans le groupe natalizumab 5 fois plus de patients libres de toutes activités de la maladie (7 % dans le groupe placebo versus 37 % dans le groupe natalizumab) (254).

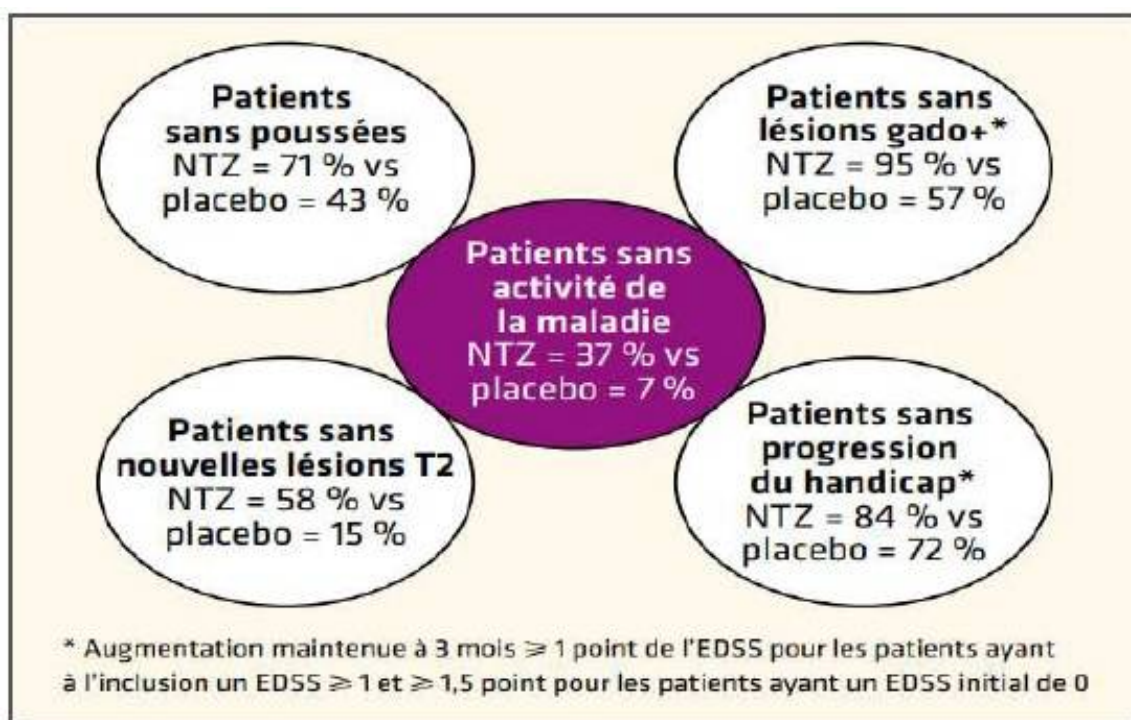


Figure 46: Les résultats de l'analyse post hoc de l'étude AFFIRM (254)

- Contre-indications

- Allergie au natalizumab ou à l'un des ingrédients du médicament ;
- Présence actuelle ou passée d'une LEMP, rare infection cérébrale ;
- Système immunitaire affaibli comme celui des personnes atteintes d'une infection par le VIH ou de certains cancers (par ex : leucémie, lymphome...), ou un système immunitaire affaibli par certains médicaments (par ex : immunosuppresseurs).

- Effets indésirables

- Fréquents : maux de tête, vertige, fièvre, fatigue, vomissements, douleurs articulaires, infection urinaire, rhume ;
- Réactions survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci : sensations vertigineuses, nausées, urticaire, frissons et choc anaphylactique qui nécessite l'arrêt définitif du traitement ;
- Apparition d'anticorps neutralisants. La présence persistante de ces anticorps a été associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions allergiques graves ;
- Infection opportuniste, notamment la LEMP, responsable de complications graves, voire mortelles. La plus grande inquiétude concernant le natalizumab est de loin l'apparition de LEMP.

La LEMP est une pathologie infectieuse cérébrale grave et opportuniste causée par le virus JC (« JC » pour John Cunningham, nom du patient chez qui ce virus a été isolé pour la première fois) qui attaque le SNC des personnes immunodéprimées et cause une démyélinisation étendue. Cette infection est liée à la réactivation du virus JC (JCV) quiescent dans les reins et les organes lymphoïdes lors de l'immunosuppression induite par le traitement. Elle peut entraîner un handicap sévère ou être mortelle. Chez les patients traités au natalizumab, le taux de survenue de LEMP est de 1/1000. Cependant, au cours de la troisième année du traitement, celui-ci augmente à 1/500 et semble chuter par la suite. Les facteurs déclenchant la LEMP due au natalizumab comprennent (255) :

- Une durée de traitement supérieure à 24 mois ;
- Une prise antérieure d'un traitement immunosuppresseur ;
- La présence d'une sérologie positive pour le virus JC.

Les personnes traitées par le natalizumab (et ceux qui le prennent déjà) doivent effectuer un test sanguin très sensible afin de détecter les anticorps au virus JC. Le dosage des anticorps anti-JC par double tests d'Elisa, disponible en France depuis l'été 2011, permet aujourd'hui de mieux stratifier le risque de LEMP pour les patients.

b. Fingolimod (Gilenya®)

Commercialisé sous le nom de Gilenya® est le premier traitement de fond de la SEP administré par voie orale ainsi que le premier médicament d'une nouvelle classe appelée les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1PR) (217).

- Mécanisme d'action

Le FGD est métabolisé par la sphingosine-kinase en phosphate de FGD qui se lie principalement aux récepteurs à la S1P de type I présents sur les lymphocytes. En effet, le FGD bloque la capacité des lymphocytes à quitter les ganglions lymphatiques qui sont insensibles au gradient de S1P par internalisation du récepteur S1P1 et empêche ainsi leur pénétration dans le SNC. En agissant comme un antagoniste fonctionnel, celui-ci provoque une redistribution des cellules immunitaires plutôt qu'une déplétion (256).

De plus, il semble que le FGD serait également capable de traverser la BHE pour se fixer sur les récepteurs à la S1P des cellules neuronales afin de moduler leur activité directement au sein du SNC. Au niveau cérébral, la S1P semble avoir un rôle de second messenger intracellulaire dans la cascade des réactions immunitaires en influençant la prolifération cellulaire, la morphologie et la migration. Ce mécanisme d'action parallèle distingue le FGD des autres traitements ciblant essentiellement les cellules immunitaires (257).

- Indications et posologie

Depuis l'obtention de son AMM en 2011, le Gilenya® est prescrit en monothérapie comme traitement de 2^{ème} intention en vue de réduire la fréquence des poussées et de freiner la progression des incapacités physiques chez les personnes atteintes de SEP-RR.

La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg de FGD une fois par jour à prendre au cours ou en dehors d'un repos (258).

- Etudes d'efficacité

Son efficacité a été démontrée dans deux essais de phase III : TRANSFORMS (FGD versus IFNβ-1a IM) et FREEDOMS (FGD versus placebo) publiés en 2010. Il convient de

souligner à ce sujet que le FGD est le premier traitement commercialisé dans la SEP qui a bénéficié d'une étude pivot, avec comme comparateur non pas un placebo mais un traitement de référence (IFN).

Dans ces 2 essais, le TAP est diminué par le FGD de 54% en comparaison au groupe placebo et de 52% par rapport au groupe traité par IFN, à 2 ans (Figure 47). L'analyse des critères secondaires cliniques (progression du handicap) et paracliniques (IRM) démontre également l'efficacité du FGD par rapport à son comparateur (259) (260).

L'évaluation post hoc des données de l'étude FREEDOMS a révélé que 33 % des patients traités par FGD ne présentaient aucune activité de la maladie (clinique ou IRM) à 2 ans de traitement contre 13 % pour le groupe placebo.

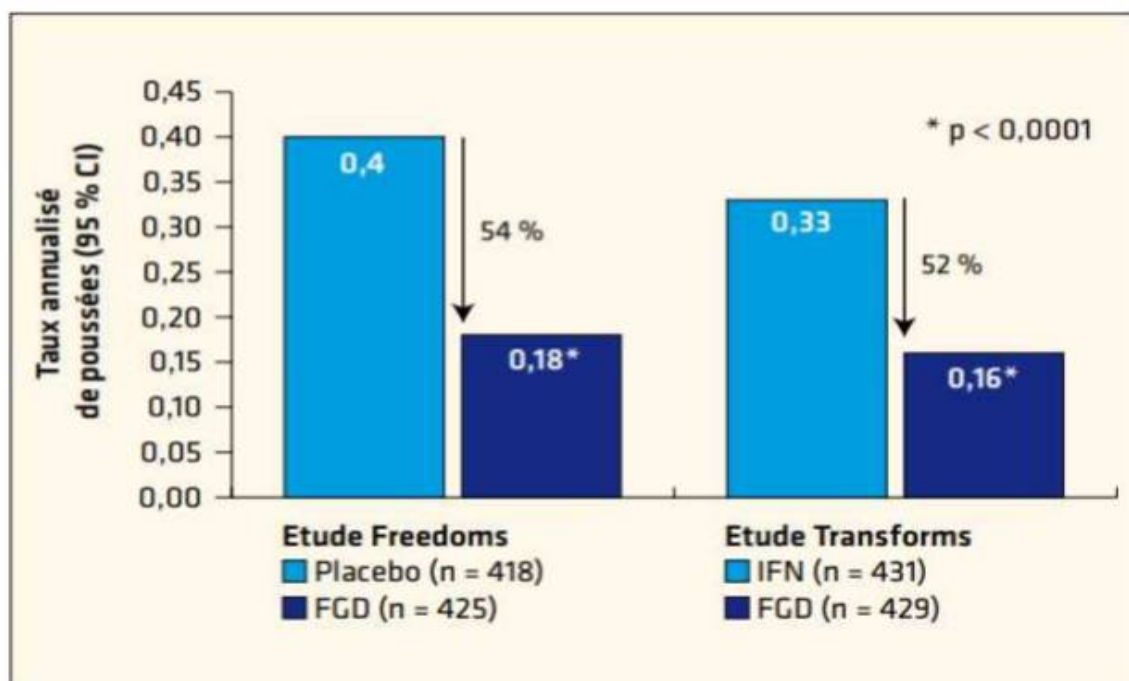


Figure 47: L'impact du fingolimod sur le taux annualisé de poussées (TAP) versus IFN (étude TRANSFORMS) ou placebo (étude FREEDOMS) (259) (260)

- Contre-indications (230)

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ;
- Syndrome d'immunodéficience connu ;
- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience ;
- Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose) ;
- Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Grossesse ou allaitement.

- Effets indésirables (230)

- Une lymphopénie est observée avec une chute d'environ 20% à 30% des lymphocytes sous ce traitement. Cette lymphopénie est réversible en 4 à 6 semaines environ après l'arrêt du traitement ;
- Troubles cardiovasculaires : le risque de brady-arythmie, incluant des blocs auriculoventriculaires, lors d'une première administration du produit nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite ;
- Troubles ophtalmique: de rares cas d'œdèmes maculaires ont été diagnostiqués dans les 3 ou 4 mois après le début du traitement. Ils nécessitent un dépistage ophtalmologique systématique pour tous les patients, mais avec une attention particulière pour les malades avec un antécédent de diabète ou d'uvéïte qui semblent constituer un groupe plus à risque ;
- Les infections : augmentation du risque d'atteinte des voies aériennes basses ainsi que les infections herpétiques. Il faut cependant signaler les 2 décès secondaires à des encéphalites à herpès virus survenus dans l'étude TRANSFORMS avec la dose la plus élevée de FGD (1,25mg/j) car cet effet indésirable grave est à l'origine, d'une vaccination obligatoire pour tous les patients qui n'ont jamais été infectés par le virus varicelle-zona ;

- Des carcinomes baso-cellulaires, des mélanomes et des cancers du sein, ont également été rapportés ;
- Une augmentation des transaminases d'au moins 3 fois la normale est observée dans 10 % des cas.

D'autre part, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a averti les professionnels de santé en 2015, de l'existence d'un premier cas de LEMP rapporté chez un patient allemand traité par FGD et n'ayant jamais été préalablement traité par le natalizumab ou un autre immunosuppresseur.

En 2015, le laboratoire Novartis a également signalé un nouveau cas probable qui fait monter à trois le total de LEMP lors d'un traitement par FGD. Depuis la FDA a déclaré qu'elle allait modifier les caractéristiques du produit afin d'y inclure le risque de LEMP dans les effets indésirables graves (261) (262).

- Surveillance

- L'hémogramme : arrêt du traitement si le nombre de lymphocytes est inférieur à $200/\text{mm}^3$;
- Le bilan hépatique : une augmentation des enzymes hépatiques jusqu'à 5 fois la normale ;
- Des signes d'infection, du rythme cardiaque (électrocardiogramme) en cours et en cas d'interruption de traitement ;
- Contrôle ophtalmique régulier et dermatologique des patients à risque ;
- Vérification d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

c. Alemtuzumab (Lemtrada®)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé contre la molécule CD52 exprimée sur les LT et LB, les cellules NK, les monocytes et les macrophages. Il a été développé initialement pour le traitement des leucémies lymphocytaires chroniques B et il a prouvé son efficacité clinique et radiologique dans la SEP de forme rémittente.

Commercialisé sous le nom de Lemtrada®, il a obtenu l'AMM en France en 2013 dans la SEP-RR active (263).

- Mécanisme d'action

L'alemtuzumab, après sa liaison à la surface des LT et LB, il provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendante la déplétion en LB et LT périphériques induite par Lemtrada® et suivie d'une repopulation pourrait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie (247).

- Indications et posologie

Lemtrada® est indiqué uniquement chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale, malgré un traitement de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne (264).

La posologie de Lemtrada® recommandée est de 12 mg/jour, administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles de traitement (265) :

- Cycle de traitement initial : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg) ;
- Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le cycle de traitement initial.

- Etudes d'efficacité

L'alemtuzumab avait été initialement étudié chez des patients porteurs de la forme SEP-SP, à la dose de 20 mg/j, cinq jours de suite, en association à MP de J1 à J3. Cette première dose était suivie de 60 mg à M12 ou M18, si nécessaire. Les résultats sur la progression étaient négatifs dans la forme SEP-SP. Chez les patients porteurs de la forme SEP-RR, une réduction de 91 % du taux de poussées a été observée, et 16 patients sur 22 ont amélioré leur score EDSS à un an.

La cohorte Hirst a montré un TAP de 2,44 avant traitement, et de 0,19 après 12 mois de traitement, soit une réduction de 87,1 % la première année sous alemtuzumab. Chez la plupart des patients, le score EDSS a été stable ou amélioré, même si l'incapacité s'est aggravée chez 6 patients. L'effet sur le handicap était d'autant plus important que l'EDSS était instable avant le traitement (217).

Plus récemment, des résultats très prometteurs d'une étude de phase II comparant l'alemtuzumab à l'IFN β -1a ont été publiés :

L'étude CARE-MS I (Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis) a comparé l'alemtuzumab à l'IFN β -1a 44 μ g pendant une période de 2 ans chez des patients ayant une SEP-RR, n'ayant encore suivi aucun traitement contre la SEP et présentant au moins une poussée une année avant l'inclusion, ou deux dans les deux ans précédant l'inclusion.

Les résultats globalement obtenus sont :

- Le TAP à 2 ans ont été de 0,81 sous alemtuzumab et de 0,39 sous IFN β -1a ;
- L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap est de 8% sous alemtuzumab et de 11,1 % sous IFN β -1a ;
- 78 % des patients n'ont présenté aucune rechute sur 2 ans de traitement (59% pour Rebif) (266).

L'étude CARE-MS II (Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis) a comparé l'alemtuzumab 12 et 24 mg à l'IFN β -1a 44 μ g pendant une période de 2 ans chez des patients prétraités par IFN ou AG et ayant une SEP-RR ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. Résultats globalement obtenus :

- Le TAP à 2 ans ont été de 0,26 sous alemtuzumab et de 0,52 sous IFN β -1a ;
- L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 12,7 % sous alemtuzumab et de 21,1 % sous IFN β -1a ;
- 65 % des patients n'ont présenté aucune rechute sur 2 ans de traitement contre 47 % traités par Rebif (266).

- Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ;
- Infection par le virus de VIH ;
- Patients ayant une infection sévère active non résolue ;
- Grossesse

- Surveillance

- NFS et plaquettaire (avant l'instauration du traitement puis tous les mois) ;
- Créatininémie (avant l'instauration du traitement puis tous les mois) ;
- Analyse microscopique des urines (avant l'instauration du traitement puis tous les mois) ;
- Bilan thyroïdien avec dosage de TSH (avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois).

Le tableau XV récapitule les médicaments commercialisés au Maroc pour le traitement de fond de la SEP.

Médicaments	Traitements de 1 ^{ère} ligne				Traitements de 2 ^{ème} ligne	
	IFN-bêta-1a Avonex®	IFN-bêta-1a Rebif®		IFN-bêta-1b Betaferon®	Natalizumab Tysabri®	Fingolimod Gilenya®
Présentation	30µg/0,5ml Solution injectable en seringue préremplie Boîte de 4 seringues	22µg/0,5ml Solution injectable en seringue préremplie Boîte de 12 seringues	44µg/0,5ml Solution injectable en seringue préremplie Boîte de 12 seringues	250µg/ml Poudre pour solution injectable	300mg Solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon de 15ml	0,5mg/gélule Boîte de 28 gélules
PPV	8010.00Dh Remboursable	5121.00Dh Remboursable	9269.00Dh Remboursable	8480.00Dh Remboursable	18464.00Dh Remboursable	18090.00Dh Non remboursable
PPH	7834.00Dh	4859.00Dh	9059.00Dh	8318.00Dh	19349.00Dh	17743.00Dh

PPH : Prix Publics Hôpitaux

PPV : Prix Publics à la vente

Tableau XV: Les médicaments utilisés actuellement dans le traitement de fond de la SEP au Maroc (267)

1.2.2.3. Les traitements de troisième ligne : Mitoxantrone (Elsep®)

La Mx est immunosuppresseur antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracyclines qui inhibe la topoisomérase de type II. Elle a été largement utilisée comme anticancéreux, longtemps avant son utilisation dans la SEP.

- Mécanisme d'action

La Mx est un agent immunosuppresseur puissant non sélectif qui inhibe l'activation T cellulaire, limite la prolifération B et T cellulaire, diminue la production d'anticorps et inhibe la réaction macrophagique (268).

- Indications et posologie

Dotée de propriétés cytotoxiques, la Mx a obtenu son AMM en 2003 dans l'indication de :

- Formes agressives de SEP, c'est-à-dire les formes rémittentes avec deux poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois ;
- Formes SEP-SP qui auraient progressé de deux points d'EDSS sur un an, avec une prise de Gd sur une IRM datant de moins de trois mois dans les deux cas (269).

Au milieu hospitalier, la dose recommandée d'Elsep® est de 12 mg/m² une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion IV, sur une période de 6 mois avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m² et à une dose totale cumulée de 120 mg.

Le traitement doit être impérativement limité au maximum à 6 perfusions par patient ; en aucun cas ce médicament ne devra être réadministré chez un même patient. Il n'est pas démontré que la poursuite du traitement au-delà de 3 perfusions mensuelles chez les patients non répondeurs soit efficace. Il est donc recommandé de réévaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement après la 3^{ème} perfusion.

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la Mx ou à l'un des constituants du médicament ;
- Patients ayant reçu antérieurement de la Mx (dose cumulée) ou des anthracyclines ;

- Myélodysplasie et anomalies de la NFS (en dessous des valeurs usuelles des patients) ;
- Antécédents d'hémopathie maligne ;
- Grossesse ou allaitement, femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace ;
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune ;
- Insuffisance hépatique.

- Etudes d'efficacité

Plusieurs études ont montré l'efficacité du médicament. L'étude contrôlée d'Edan et al. (1997) a sélectionné dans cinq centres français des patients ayant une SEP-RR ou SEP-SP avec moins de dix ans d'évolution et un EDSS moins de 6,5, mais très active cliniquement (deux poussées avec séquelles ou aggravation de 2 points d'EDSS depuis moins d'un an). Les patients ont été randomisés entre un groupe témoin traité par MP (1g IV chaque mois) et un groupe traité par Mx (20 mg IV chaque mois) suivi chaque mois d'une perfusion de MP (1g IV) pendant six mois. Le critère principal de cette étude était l'évaluation IRM (270):

- Dans le groupe Mx-MP, 90 % des patients n'ont eu aucune nouvelle lésion Gd contre 30 % dans le groupe MP ;
- Le nombre moyen de nouvelles lésions sur les séquences T2 était également inférieur dans le groupe Mx-MP ;
- Le nombre de poussées a été de 7 dans le groupe Mx-MP contre 31 dans le groupe MP ;
- Une amélioration de l'EDSS a été observée dans le groupe Mx-MP (1 point en six mois) alors que le groupe MP s'est aggravé.

Une deuxième étude réalisée par Emmanuelle Le Page (Le Page et Al. 2006) chez 100 patients ayant les mêmes critères et ayant bénéficié d'un suivi d'au moins un an après le traitement. On remarque une chute de poussées de 0,3 ainsi qu'une amélioration du score moyen d'EDSS de 1,2 point en un an ce qui explique l'efficacité remarquable du médicament à court terme (271).

Ces différents essais ont été analysés dans une revue Cochrane publiée en 2009. Celle-ci rend compte d'une efficacité significative du traitement à 2 ans en ce qui concerne le TAP, la proportion de patients libres de poussées, la progression du handicap et le nombre de patients avec des lésions actives en IRM à 1 an uniquement.

Par contre aucune donnée ne permet de connaître l'efficacité réelle de ce traitement à moyen et long termes même si quelques études observationnelles semblent plaider pour une efficacité maintenue du traitement à 5 ans (271).

- Effets indésirables (272) (273)

- Toxicité hématologique : une leucopénie et une thrombocytopénie peuvent survenir après chaque administration ;
- Toxicité cardiaque : des anomalies de l'ECG ;
- Des aménorrhées et des ménorragies ;
- Toxicité digestive : les nausées et vomissements sont de faible intensité et transitoires ;
- Réactions allergiques y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes ;
- Une coloration bleu-vert des urines et/ou de la sclérotique peut survenir en cours du traitement ;
- D'autres effets indésirables ont été signalés : alopecie, anorexie, diarrhée, dyspnée, infections dont infections urinaires, fatigue, accès fébriles, de rares augmentations réversibles des transaminases, de la créatinine et de l'urée sanguine, hémorragies gastro-intestinales, stomatites.

1.2.3. Les médicaments immunosuppresseurs hors AMM

1.2.3.1. Azathioprine (*Imurel*®)

L'azathioprine est un médicament immunosuppresseur, antimétabolite, qui intervient au niveau de la synthèse et du métabolisme des purines. C'est ainsi que celle-ci empêche la prolifération des cellules immunitaires (217).

Ce médicament est largement utilisé chez les personnes receveurs de transplantation d'organes ainsi que dans le traitement des maladies auto-immunes. Dans le cas de la SEP, l'azathioprine a montré un effet modeste dans la réduction de la progression de la maladie et du taux de poussées. Il fait partie des médicaments de 1^{ère} ligne, utilisé hors AMM dans le traitement de fond de la SEP. Mais son utilisation dans la gestion de cette maladie n'est pas soutenue par des résultats valides et suffisamment robustes d'essais thérapeutiques.

Imurel® est administré à une dose de 2 à 3 mg/kg et par jour, chez les personnes atteintes de SEP-RR avec un taux élevé de poussées. Cependant, en n'ayant une efficacité limitée sur l'évolution du handicap et une tolérance peu satisfaisante, celui-ci fut progressivement remplacé par le mycophénolate mofétil (Cellcept®), immunosuppresseur plus récent, bien toléré, couramment utilisé dans les rejets de greffe (274).

L'azathioprine étant une drogue ubiquitaire, de nombreux effets secondaires graves sont à déplorer comme les problèmes gastro-intestinaux, la toxicité hépatique et la leucopénie et peuvent être empêchés en surveillant et ajustant la dose. L'azathioprine représente une inquiétude potentielle liée à l'augmentation du risque de lymphome hodgkinien et de cancer de la peau lors d'une utilisation prolongée (plus de 10 ans ou dose cumulative de plus de 600g).

1.2.3.2. Cyclophosphamide (*Endoxan*®)

Le cyclophosphamide est un métabolite alkylant de l'ADN appartenant aux moutardes azotés. Celui-ci, grâce à son effet anti-mitotique, est utilisé initialement dans les maladies cancéreuses et joue aussi le rôle d'immunosuppresseur dans le traitement des maladies auto-immunes. Il provoque des ruptures dans l'ADN qui affectent principalement les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes, en déclenchant ainsi des changements au niveau du système immunitaire (272) (275).

Chez les patients atteints de la SEP, cette molécule se présente comme une alternative au traitement par la Mx. Dans les formes SEP-RR, le cyclophosphamide est utilisé comme traitement de fond de 3^{ème} ligne. Cependant, dans les formes SEP-PP celui-ci est utilisé hors AMM à dose de 500 et 750 mg/m², associé ou non à de la MP. À la première année, la

fréquence d'une perfusion est mensuelle puis bimestrielle à la seconde année, voire trimestrielle à la troisième année. La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée mais la plupart des administrations des produits durent de deux à trois ans (220).

Les effets secondaires peuvent comprendre des gênes gastro-intestinales mineures dont nausées et vomissements ainsi que des effets plus graves tels que la leucopénie, la cystite hémorragique, la myocardite, l'infertilité et la chute des cheveux. Les personnes atteintes de SEP recevant au cyclophosphamide doivent être surveillées pour tout signe de lymphopénie, niveaux anormalement bas de lymphocytes dans le sang ou tout signe d'infection. La toxicité vésicale peut être évitée grâce à une hydratation importante.

1.2.3.3. Méthotrexate (*Méthotrexate Mylan®*)(220) (276)

Le méthotrexate est un antimétabolite. Il inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme capitale dans le métabolisme de l'acide folique, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. Il agit principalement par l'appauvrissement des lymphocytes mais possède également des effets immunomodulateurs tels que l'inhibition de la sécrétion de chimiokines et de cytokines.

Le méthotrexate est utilisé à la dose de 7,5 mg/semaine. Il aurait un petit effet sur la progression du handicap dans les formes progressives ; cependant, son utilisation demeure exceptionnelle et hors AMM.

Les effets indésirables sont liés à l'inhibition pseudo-irréversible de la dihydrofolate réductase. Sa prescription s'accompagne ainsi d'une prise d'acide folique, d'une surveillance hématologique et hépatique.

1.2.3.4. Mycophénolate mofétil (*Cellcept®*) (220) (277)

Le mycophénolate mofétil (*Cellcept®*) est un immunosuppresseur appartenant à la famille des antimétabolites. C'est un inhibiteur puissant et sélectif de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme responsable de la synthèse des nucléotides à base de guanine. Le Cellcept ® a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. Il est principalement indiqué pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Dans le cadre de la SEP, celui-ci est prescrit hors AMM en 1^{ère} intention dans le traitement de fond de la SEP

ou à la suite d'un traitement par Mx. Il permet, dans une certaine mesure, de stabiliser la maladie dans le temps ainsi que de diminuer la fréquence des poussées. Il présente des effets secondaires notamment des nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une augmentation du risque de survenue d'infections, de lymphomes ou de tumeurs cutanées malignes. Cet immunosuppresseur récent, remplace progressivement le traitement par azathioprine en ayant une tolérance assez satisfaisante.

Les quatre immunosuppresseurs cités ci-dessus sont tous disponibles au Maroc (Tableau XVI) Imurel® est commercialisé sous forme de comprimés de 50 mg, Endoxan® est disponible sous forme d'injectable à différentes doses ou sous forme de comprimés enrobés (50mg), le Cellcept® est commercialisé sous formes de capsules (250-500mg) et le Méthotrexate Mylan® est disponible sous forme injectable à des doses différentes.

	Azathioprine Imurel®	Cyclophosphamide Endoxan®	Méthotrexate Méthotrexate Mylan®	Mycophénolate mofétil Cellcept®
Présentation	50mg, Comprimé Boîte de 100	200mg, Poudre pour perfusion Boîte de 10 flacons	2,5mg/ml, Solution injectable Boîte de 10 flacons de 2 ml	250mg, Capsule Boîte de 100 500mg, Capsule Boîte de 50
Posologie	2-3 mg/kg/j	500 à 750 mg/m ² une perfusion mensuelle la première année puis bimestrielle la seconde année, voire trimestrielle la troisième année	7,5 mg par semaine	1 à 2g/jour per os
PPV	378.00 Dh Remboursable	184.30 Dh Remboursable	187.00 Dh Remboursable	1203.00 Dh Remboursable

Tableau XVI: Les immunosuppresseurs utilisés hors AMM dans la SEP au Maroc (267)

1.2.4. Le tableau récapitulatif des différents médicaments utilisés dans le traitement de la SEP

MÉDICAMENTS		INDICATION	POSOLOGIE	EFFETS INDESIRABLES	CONTRE-INDICATIONS	SURVEILLANCE
DCI	NOM DE SPECIALITE					
Méthylprédnisolone	Méthyl prédnisolone Mylan®	SEP	1g en perfusion lente/jour pendant 3 à 5 jours de suite	-Réaction allergique -Augmentation/ralentissement du rythme cardiaque -Ulcère de l'estomac -Tendinite -Baisse du taux de potassium	-Maladies virales en évolution (hépatite, zona, herpès) -Infection ou mycose non contrôlée par un traitement -En association avec les vaccins vivants atténués	-Diminution de la consommation du sel -Prise du potassium (prescrit par le médecin) -Régime riche en protéines et en calcium, pauvre en glucides
IFN-bêta-1a	Avonex®	SEP-RR SCI	Administré par voie IM à la dose de 30µg de façon hebdomadaire	-Syndrome pseudogrippal : céphalées, frissons, insomnie... -Réactions au site d'injection : rougeur, nécrose cutanée, abcès -Toxicité hépatique	-Crises d'épilepsies ou dépression sévère non traitées -Grossesse et allaitement	-Surveillance mensuelle pendant 3 mois puis semestrielle des transaminases -Altération de la formule sanguine
	Rebif®	SEP-RR SCI	Administré par voie SC à la dose de 22 ou 44µg trois fois/semaine			
IFN-bêta-1b	Betaferon®	SEP-RR SEP-SP SCI	Administré par voie SC à la dose de 250µg pendant 1 jour/2			
	Extavia®		Administré par voie SC à la dose de 250µg pendant 1 jour/2			
Acétate de glatiramère	Copaxone®	Formes rémittentes de SEP et SCI	40mg 3 fois/semaine en SC	-Réactions au site d'injection -Réactions systémiques postinjections avec impression d'oppression thoracique	-Hyper-sensibilité au PA ou à l'un des excipients -Voie IM -Voie IV -Enfant de moins de 12 ans -Grossesse et allaitement	-Surveillance de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux -Surveillance des réactions qui suivent l'injection du COPAXONE. Si un effet indésirable sévère survient, arrêt du traitement et un traitement symptomatique adapté pourra être instauré si nécessaire
Teriflunomide	Aubagio®	Formes rémittentes de SEP	14mg une fois/jour	-Troubles digestifs -Elévation de la PA -Diminution de la densité capillaire	-Insuffisance hépatique ou rénale sévère -Femme enceinte et allaitante	-Transaminases -Surveillance de la NFS et plaquettes -PA -Bilan hépatique avant le traitement, puis tous les jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois -En cas de réactions cutanées, arrêt du traitement

Diméthyle fumarate	Tecfidera®	SEP RR	Dose initiale est de 120mg/jour. Après 7 jours du traitement, la dose est de 240mg deux fois/jour	-Symptômes gastro-intestinaux -Bouffées vasomotrices -LEMP	Grossesse et allaitement	-Hémogramme à l'instauration du traitement puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques -Surveillance de la fonction rénale : créatinine, urémie) -Surveillance de la fonction hépatique : ALAT, ASAT avant d'instaurer le traitement puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques
Natalizumab	Tysabri®	En monothérapie des formes très actives de SEP RR : -En 1 ^{ère} intention : SEP RR sévère d'évolution rapide ; -En 2 ^{ème} intention : forme active de la SEP malgré un traitement complet par IFN	A usage hospitalier, administré sous forme d'une perfusion IV de 300mg en 1 heure, suivie d'1 heure d'observation. Perfusion à renouveler toutes les 4 semaines	-Fréquents : maux de tête, vertiges, fièvre, fatigue, vomissements, douleurs articulaires, infections urinaire, rhume -Réactions pendant ou après la perfusion : vertige, nausées, urticaire, frissons, choc anaphylactique -Infection opportuniste (LEMP) -Apparition d'AC neutralisants : diminution de l'efficacité du traitement et augmentation des réactions allergiques graves	-Allergie au natalizumab ou à l'un des ingrédients du médicament -Présence actuelle ou passée de LEMP -Système immunitaire affaibli (VIH, cancers, immunosuppresse urs...)	-Test sanguin afin de détecter les AC au virus JC -Surveillance hépatique -Evaluation du risque de cancer -L'analyse absolues des nombre de lymphocytes TCD4, CD8, B et dosages pondéraux des classes d'Ig avant l'instauration du traitement
Fingolimod	Gilenya®	En monothérapie des formes de SEP RR	1 gélule de 0,5mg une fois/jour à prendre au cours ou en dehors d'un repas	-Lymphopénie -Troubles cardiovasculaires -Troubles ophtalmiques -Infections : atteinte des voies aériennes basses, infections herpétiques -Carcinomes basocellulaires, mélanomes, cancer du sein -Augmentation des transaminases -LEMP	-Hyper-sensibilité au PA ou à l'un des excipients -Syndrome d'immunodéficience connu -Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience -Hépatite, tuberculose ; -Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires -Insuffisance hépatique sévère -Grossesse ou allaitement	-Hémogramme -Bilan hépatique -Signes d'infection -Contrôle ophtalmique régulier et dermatologique -Vérification d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer

Alemtuzumab	Lemtrada®	Forme sévère de SEP-RR malgré un traitement de 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne	12mg/jour administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles de traitement : -1 ^{er} cycle : 12mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale 60mg) -2 ^{ème} cycle : 12mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36mg) administrés 12 mois après le 1 ^{er} cycle	-Réactions à la perfusion : céphalée, éruption cutanée, fièvre, malaise, urticaire, démangeaisons, rougeur du visage et du cou, fatigue ; -Infections des voies respiratoires : rhume, sinusite -Diminution du nombre des globules blancs -Troubles hémorragiques, rénaux, thyroïdiens et une thrombocytopénie auto-immune	-Hyper-sensibilité au PA ou à l'un des excipients -Infection par le VIH -Patients ayant une infection sévère active non résolue -Grossesse	Des analyses biologiques doivent être réalisées avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois : -NFS et plaquettaire -Créatininémie -Analyse microscopique des urines -Bilan thyroïdien avec dosage du TSH
Mitoxantrone	Elselp®	SEP-RR SEP-SP	12mg/m2 une fois/mois sans dépasser 20mg/perfusion IV sur une période de 6 mois avec une dose maximale cumulée limitée à 72mg/m2 et à une dose totale cumulée de 120mg	-Toxicité hématologique : leucopénie, thrombocytopénie -Toxicité cardiaque ; -Aménorrhée et ménorragie ; -Toxicité digestive ; -Réactions allergiques y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes ; -Coloration bleu/vert des urines et/ou de la sclérotique ; -Anorexie ; -Diarrhée ; -Dyspnée ; -Fatigue ; -Stomatite	-Hyper-sensibilité à la Mx ou à l'un des constituants du médicament -Patients ayant reçu antérieurement de la Mx (dose cumulée) ou des anthracyclines -Myélodysplasie et anomalies de la NFS (en dessous des valeurs usuelles du patient) -Antécédents d'hémopathie maligne -Grossesse ou allaitement, femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace -En association avec le vaccin contre la fièvre jaune -Insuffisance hépatique	-Surveillance régulière de la fonction cardiaque (ECG) -NFS et taux des plaquettes -Utilisation d'une contraception efficace (pilule, stérilet, préservatif...) ou s'abstenir de rapports sexuels non protégés durant la durée du traitement et au cours des 3 à 6 mois suivant l'arrêt -Un test de grossesse négatif doit être fourni avant de débiter le traitement, tous les mois pendant le traitement puis 3 mois après son arrêt
Azathioprine	Imurel®	Traitement de fond de la SEP	Dose de 2 à 3 mg/kg/jour	-Augmentation du risque de lymphome hodgkinien et de cancer de la peau lors d'une utilisation prolongée (plus de 10 ans ou dose cumulative de plus de 600g) -Troubles digestifs spécifiques (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements) -Pancréatite aiguë -Toxicité cutanée	-Hyper-sensibilité à l'azathioprine -Enfant de moins de 6 ans -Intolérance au galactose -Déficit en lactase -Syndrome de malabsorption du glucose -Allaitement -En association avec les vaccins atténués et les inhibiteurs de xanthine oxydase	-Hémogramme : NFS, plaquettes 1 fois/semaine pendant 1 mois, puis 1 fois/mois pendant 3 mois, puis 1 fois/ 3 mois pendant toute la durée du traitement -Toxicité hépatique : transaminases, gamma-GT, phosphatase alcalines 1 fois/mois pendant 3 mois puis 1 fois/3mois pendant toute la durée du traitement -Surveillance gynécologique : frottis (infection HPV) -Suivi dermatologique

Cyclophosphamide	Endoxan®	SEP-RR SEP-SP	500 à 750 mg/m ² , associé ou non à la méthylprédnisolone à la fréquence d'une perfusion mensuelle la 1 ^{ère} année puis bimestrielle la seconde année voire trimestrielle la 3 ^{ème} année	-Nausées -Vomissements -Leucopénie -Cystite hémorragique -Myocardie -Infertilité -Chute des cheveux	-Insuffisance médullaire -Insuffisance urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante -Obstruction des voies urinaires -Hyper-sensibilité au cyclophosphamide ou à l'un des excipients -Femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace -Grossesse et allaitement	-NFS -Surveillance hépatique -Surveillance de l'insuffisance rénale -Utilisation d'une contraception ou s'abstenir de rapports sexuels non protégés durant la durée du traitement et au cours des 3 à 6 mois suivant l'arrêt
Méthotrexate	Méthotrexate Mylan®	SEP-SP	Dose de 7,5mg/semaine	-Toxicité rénale -Toxicité hépatique -Toxicité digestive : nausées, vomissements et diarrhée -Toxicité cutanéo-muqueuse : érythème cutané, ulcérations superficielles de la cavité buccale ou de la peau -Toxicité pulmonaire : pneumopathies infectieuses ou immunoallergiques	-Allergie au méthotrexate ou à l'un des excipients -Insuffisance rénale et hépatique sévère -Insuffisance respiratoire chronique -Grossesse et allaitement	-Surveillance hématologique : NFS et taux des plaquettes -Surveillance rénale : créatinine -Surveillance hépatique : ALAT, PAL, albumine, bilirubine -Sérologie des hépatites B et C
Mycophénolate mofétil	Cellcept®	- SEP en monothérapie ou à la suite d'un traitement par Mx ; -En 1 ^{ère} intention dans le traitement de fond de la SEP	1 à 2g/jour per os	-Nausées -Vomissements -Troubles gastro-intestinaux -Risque de survenue d'infections, de lymphome ou de tumeurs cutanées malignes	-Hyper-sensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique ou à l'un des excipients -Grossesse et allaitement	-Contrôle de la numération globulaire chaque semaine pendant le 1 ^{er} mois du traitement, 2 fois/mois au cours du second et troisième mois et une fois/mois pendant la 1 ^{ère} année -Surveiller l'apparition d'une neutropénie.

Tableau XVII: Les médicaments utilisés contre la SEP

2. Psychologue (3)

Le handicap et les multiples symptômes de la SEP ont un impact important sur la vie quotidienne du patient. Ainsi, les malades ont besoin d'être aidés et accompagnés tant sur le plan physique et médical que sur le plan psychologique. Ceci est possible grâce à un soutien fourni par les proches et les psychologues.

Sans forcer les malades à consulter, un soutien psychologique est souvent bénéfique au début et/ou au cours de l'évolution de la maladie. Cette aide est d'autant plus utile que ces patients sont souvent déprimés. Le psychologue joue un rôle important dans le parcours de soin.

Lorsque cette prise en charge est mise en place parallèlement au suivi médical, on remarque des améliorations positives sur le plan de l'équilibre intérieur et de la qualité de vie du patient. Un accompagnement psychologique au moment du diagnostic est particulièrement important en favorisant ainsi l'adhérence du patient au traitement médical.

3. Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)

Le MPR est un spécialiste des troubles du tonus et des contractures musculaires qui affectent souvent les patients atteints de la SEP. Il coordonne l'action des différents rééducateurs et acteurs de la prise en charge globale. L'approche médicale permet également de dépister et organiser le suivi de certaines atteintes physiques, urinaires, respiratoires et cognitives. Il va s'attacher à prévenir les conséquences de la SEP comme les douleurs, les troubles vésicosphinctérien, sexuels et les troubles de la marche. Certains traitements symptomatiques et fonctionnels sont du ressort du médecin MPR, comme l'activité physique, la spasticité, la prise en charge urinaire, la prescription des aides techniques et du fauteuil roulant, etc. Il intervient dans l'adaptation du milieu de vie du patient et permet d'améliorer l'autonomie de ce dernier.

3.1. La rééducation (58) (278)

La rééducation de la SEP est un traitement complémentaire du traitement médical prescrit par les neurologues. Selon les différents stades de la maladie, son objectif est de préserver une fonction, d'optimiser les capacités résiduelles ou de prévenir les complications.

Aucune rééducation n'est spécifique de la SEP. La rééducation repose sur une analyse précise des troubles occasionnés par la maladie. Les techniques utilisées par les professionnels sont issues de la rééducation neurologique et adaptées aux caractéristiques de l'affection (en particulier pour la fatigue).

Plusieurs phases dans la progression du handicap fonctionnel vont nécessiter des prises en charges spécifiques. Elles sont définies en fonction du score EDSS : la phase autonome, phase d'autonomie en fauteuil et la phase de dépendance.

Des kinésithérapeutes compétents, aidés de prescriptions de rééducation détaillées obtiennent le plus souvent de bons résultats. La réalisation de mobilisations passives avec étirements, d'une rééducation spécifique de l'équilibre ou d'une correction posturale permet de gérer la majorité des difficultés. Quand apparaît une gêne quotidienne, une réduction sévère du périmètre de marche, des difficultés à assurer une activité professionnelle, une incapacité à se relever du sol ou des douleurs mécaniques (rachis, genou), l'indication d'une prise en charge en milieu spécialisé doit être discutée. Des soins de kinésithérapie, d'ergothérapie, d'orthophonie, des prises en charge psychologiques y sont dispensés.

3.1.1. L'ergothérapie (279)

L'ergothérapie est une discipline en plein développement dont l'objectif essentiel est de maintenir l'autonomie des personnes, quels que soient leurs troubles ou leurs handicaps. Elle s'appuie sur une démarche globale, personnalisée en fonction des besoins de chaque patient, avec un champ de compétences très vaste et une multitude d'interventions possibles.

Celle-ci, en coordination avec la kinésithérapie, travaille la force musculaire, les préhensions, la coordination bimanuelle et le contrôle du geste, à travers l'utilisation d'activités manuelles adaptées, afin de restaurer la mobilité, la souplesse articulaire, la dextérité et la force dans les gestes.

La démarche de l'ergothérapeute consiste ainsi à analyser l'environnement de la personne malade et à la conseiller sur les aménagements qui apparaissent nécessaires. Cela peut concerner le domicile, le travail et aussi le véhicule.

L'ergothérapie vise aussi à accompagner les patients dans l'appropriation des moyens de compensation, comme par exemple un fauteuil roulant ou un appareil de nouvelle technologie.

3.1.2. L'orthophonie (280)

Les patients atteints de la SEP peuvent présenter des déficits divers touchant les fonctions cognitives, le langage mais également la parole et la déglutition. Il apparaît donc nécessaire de s'intéresser de plus près à la prise en charge orthophonique de ces malades.

Après un bilan précis, les problèmes d'élocution, de contrôle du souffle, les troubles de la mémoire, de l'attention et de la déglutition peuvent bénéficier d'une prise en charge adaptée en orthophonie.

3.2. L'activité physique (281)

L'activité physique/sportive est indispensable pour l'organisme et peut avoir un effet bénéfique sur les patients atteints de SEP : amélioration des fonctions musculaires, cardiovasculaires, respiratoires, locomotrices et cognitives (attention, mémoire...). Chez la majorité des patients pratiquant une activité physique, l'équilibre, la souplesse, l'endurance, l'autonomie et la coordination sont améliorées.

De nombreuses activités physiques sont envisageables, il est conseillé de varier les activités d'endurance, de renforcement musculaire et d'équilibre mais l'important est de pratiquer une activité physique adaptée à ses envies et ses besoins. Cependant, il est nécessaire de respecter des intensités faibles à modérées ainsi que des durées d'exercice courtes (20 à 30 min) afin de limiter la fatigabilité.

L'activité physique est un plus et s'ajoute au traitement médical et paramédical, il ne substitue aucun traitement neurologique.

4. Kinésithérapeute (282)

La kinésithérapie est une discipline paramédicale qui utilise des techniques actives ou passives ainsi que de la physiothérapie. Elle est élément fondamental d'une prise en charge réussie de la SEP. Idéalement, tout patient doit bénéficier d'un traitement par kinésithérapie, dès qu'il éprouve de la faiblesse, des troubles de l'équilibre, de maladresse, de raideur ou de troubles de la marche. Son objectif est double : améliorer les symptômes de la SEP et prévenir leur dégradation.

Le kinésithérapeute met au point un programme d'exercices de gain et d'entretien d'une ou plusieurs fonction(s) touchée(s) par la SEP à partir d'un bilan diagnostique. Il intervient à plusieurs niveaux, comme par exemple, le travail musculaire en cas de déficit moteur, les étirements et postures, le travail du souffle et des muscles respiratoires, de l'équilibre, le travail de l'endurance, le réentraînement à l'effort, etc. Il peut également proposer des exercices d'auto-rééducation et conseiller des activités physiques et sportives adaptées.

La spécificité de la kinésithérapie des SEP est liée au « syndrome de fatigue invalidant ». La rééducation active est limitée par cette fatigue et doit donc être ciblée sur un nombre limité d'exercices fonctionnels bien sélectionnés, alternant avec des périodes de repos. Celle-ci n'est efficace qu'en dehors des poussées évolutives. Les soins passifs en position couchée sont bien tolérés à toutes les phases de l'affection. Enfin, à tous les stades, le rôle psychologique du kinésithérapeute est capital pour apporter motivation, aide, compréhension, présence et bonne humeur.

5. Pharmacien d'officine (283)

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui doit être intégré dans le parcours de soins du patient atteint de la SEP. Tout au long de l'évolution de la maladie, le patient est face à différents changements thérapeutiques. C'est ainsi qu'un accompagnement du patient dans son traitement est important par le pharmacien d'officine.

En plus de délivrer le traitement prescrit par le neurologue ainsi que de nombreux médicaments et matériels du traitement symptomatique, le pharmacien participe de façon active à la prise en charge éducative des patients mais également à l'observance des traitements avec une meilleure adhésion des patients aux traitements et aux mesures hygiéno-diététiques quotidiennes.

5.1. L'adhérence du patient au traitement (284)

- Apporter les informations nécessaires pour le bon usage du traitement ainsi que celles relatives aux modalités d'administration et de conservation du médicament ;
- Déceler les éventuelles contre-indications et interactions médicamenteuses ;
- Vérifier que les contrôles sont effectués (en fonction du médicament : NFS, bilan ophtalmologique, rénal, cardiaque, dermatologique...) ;
- Rappeler le patient qu'il est important d'être veillant sur son traitement en évitant les oublis ;
- Apporter un certain éclairage sur la gestion du traitement en évoquant les principaux effets indésirables en fonction du médicament et la conduite à tenir. Par exemple, sous traitement par IFN en particulier au début, des effets indésirables sont susceptibles de se produire, tels que le syndrome pseudogrippal qui peut être atténué par du paracétamol ou de l'ibuprofène ;
- Contrôler la prise de contraceptif lors d'un traitement par un médicament tératogène.

Le tableau XVIII ci-dessous résume quelques techniques visant à renforcer l'adhésion thérapeutique du patient.

Techniques	Exemples
Fournir de l'information au patient sur le traitement	Que vous a-t-on dit ou que savez-vous concernant votre traitement ? Accepteriez-vous que je partage avec vous quelques renseignements à ce sujet ? <i>Si la personne refuse, respecter sa volonté et lui rappeler votre disponibilité pour échanger ultérieurement sur ce sujet</i>
Susciter l'auto-évaluation par le patient de son adhésion à ses traitements	Y a-t-il, selon vous, des moments plus difficiles pour penser à prendre vos médicaments (changements d'habitudes, week-ends, vacances) ? <i>Il est très fréquent que les personnes ne prennent pas toutes les doses de leur traitement, que ce soit délibérément ou parce qu'elles oublient</i>
Susciter l'identification des conséquences positives et négatives de l'adhésion aux traitements	Quels sont, pour vous, les avantages à être observant ? Quels sont, pour vous, les avantages à ne pas l'être ? En suivant ce traitement, quelles sont les difficultés auxquelles vous avez à faire face ?
Susciter la formulation d'un objectif comportemental	Dans ce contexte, quelle est, pour vous, la prochaine étape ?
Susciter l'identification des barrières	Sur une échelle de 0 à 10, à combien évaluez-vous votre confiance en la réussite de ce traitement ? Quelles sont les difficultés auxquelles vous avez à faire face ? Ce médicament est connu pour "tel" effet secondaire. En avez-vous entendu parler ? Qu'en pensez-vous ?
Susciter la formulation d'objectifs spécifiques	Quelles sont les stratégies concrètes que vous prévoyez d'utiliser ? Qui pourrait vous y aider ?
Susciter l'auto-évaluation	Comment pourrions-nous suivre ensemble la réussite de votre traitement ?

Tableau XVIII: Les techniques visant à renforcer l'adhésion thérapeutique du patient (284)

5.2. Les conseils d'administration des formes injectables dans les formes non évolutive (285)

- Se laver les mains et désinfecter soigneusement la peau avant injection ;
- Conserver les produits au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C) sans les congeler ;
- Réaliser les injections toujours à la même heure idéalement ;
- Ne pas réaliser l'injection si la solution contient des particules en suspension ou est d'une couleur anormale ;

- Vérifier la rotation des sites d'injections et que tous ceux possibles soient utilisés : changer de site d'injection à chaque nouvelle injection (il faut un intervalle de 7 jours minimum entre 2 injections au même site), afin de limiter les problèmes de douleur, rougeur et nécrose au point d'injection ;
- Ne pas jeter les aiguilles avec les ordures ménagères, celles-ci font parties des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) qui doivent être collectées dans des boîtes jaunes et qui seront remises gratuitement à l'officine ;
- Pour minimiser les douleurs causées par les injections, il est recommandé de faire sortir le produit minimum 30 minutes à l'avance pour qu'il soit à température ambiante au moment de l'injection ; réaliser l'injection perpendiculairement à la peau, sans appuyer ;
- Noter dans un agenda ou un calendrier le rythme des injections.

5.3. Les conseils hygiéno-diététiques (286)

Les patients atteints de la SEP savent que les différents symptômes « visibles et invisibles » de cette maladie ont un retentissement sur leur qualité de vie.

Avoir un mode de vie sain améliore la qualité de vie, en diminuant les inconvénients causés par certains symptômes de la maladie.

- Equilibre alimentaire : manger varié et équilibré, faire 3 repas/jour et boire 1,5 litre d'eau/jour permettent d'éviter les carences alimentaires, la prise de poids, la constipation et les infections urinaires ;
- Augmenter les apports de vitamine D : exposez-vous au soleil 15 à 20 minutes par jour et consommer les aliments riches en vitamine D ;
- En cas de constipation, éviter les aliments qui favorisent la constipation comme le riz, les carottes, les bananes, le chocolat... et préférer les aliments riches en fibres (légumes verts, pain complet...). Une hydratation régulière et suffisante est également recommandée, ainsi qu'une activité physique comme la marche qui permet d'accélérer le transit. Conseiller au patient d'aller à la selle régulièrement chaque jour à la même heure surtout le matin après le petit déjeuner après avoir bu un grand verre d'eau froide ;

- En cas de troubles urinaires, il est conseillé de boire 1,5 litre d'eau/jour, répartis depuis le lever jusqu'à deux heures avant le coucher, (en évitant les boissons diurétiques le soir : thé, café, alcool). Afin de limiter le risque de survenue d'infections urinaires, utiliser des savons à pH neutre pour la toilette intime et éviter le port de vêtements serrés ;
- Lors d'un traitement par corticoïdes, diminuer voire supprimer la consommation de sel et de produits salés, éviter les eaux gazeuses salées et limiter les produits sucrés (en fonction de la prescription médicale) ;
- Gérer la fatigue due à la maladie : conseiller à votre patient de s'accorder des temps de pause qui permettra de se réhabituer à l'effort et repousse ainsi l'apparition de la fatigue.

La figure 48 ci-dessous résume les différents moyens de la prise en charge de la SEP selon les phases de la maladie.

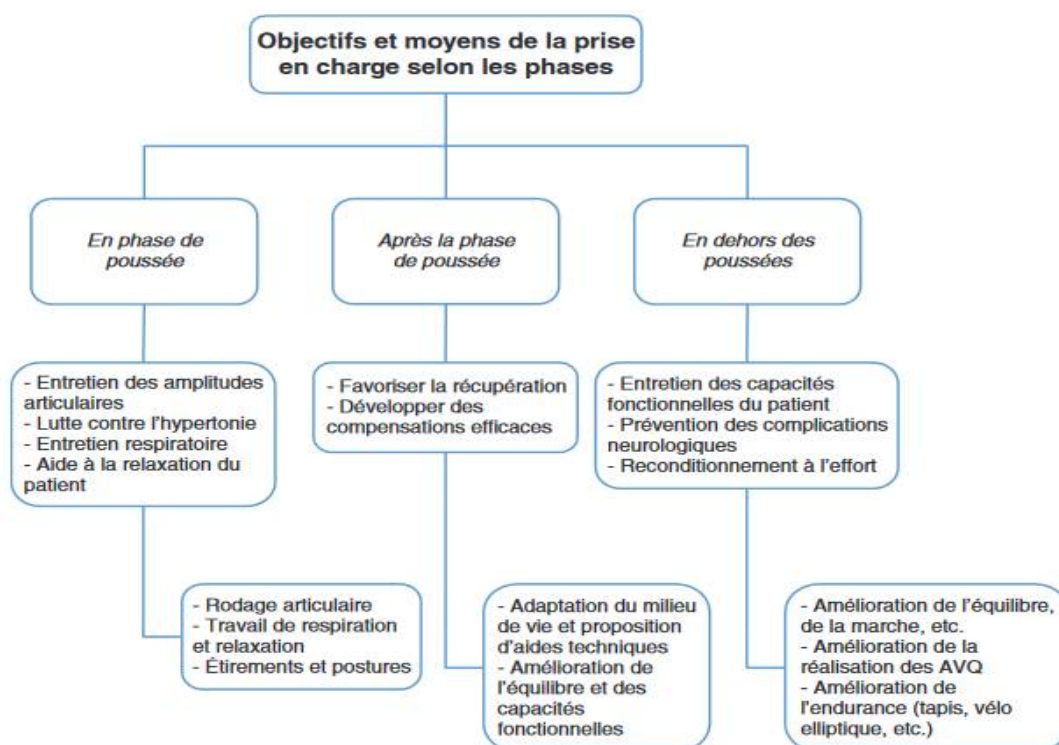


Figure 48: Les différents moyens de prise en charge de la SEP selon les phases (205)

CONCLUSION

La SEP est la plus fréquente des maladies inflammatoires chroniques du SNC chez l'adulte jeune. Sa prévalence semble en augmentation d'après les dernières enquêtes épidémiologiques. Sa physiopathologie implique non seulement une atteinte inflammatoire et démyélinisante, mais également une souffrance axonale, qui serait à l'origine de l'installation et de la progression du handicap.

Cette maladie est dotée d'un caractère hétérogène d'un patient à l'autre, à la fois dans la manifestation des symptômes, dans son mode évolutif ainsi que dans son pronostic fonctionnel. Celle-ci se traduit généralement par épisodes de poussées inflammatoires et existe sous différentes formes cliniques.

Le diagnostic de SEP repose sur un certain nombre d'arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une DT et une DS des lésions du SNC. Le polymorphisme de la maladie, sa fréquence et sa gravité expliquent l'intérêt d'un diagnostic précoce d'où l'intérêt des techniques biologiques simples, spécifiques et rapides.

L'IEF du couple LCR/sérum qui met en évidence la réaction inflammatoire ainsi qu'une SI des Ig, rentre dans les critères d'aide au diagnostic des maladies inflammatoires du SNC. Grâce à ses bonnes performances analytiques et diagnostiques, cette technique met en avant un bon compromis entre haut pouvoir résolutif et facilité d'interprétation qui font d'elle une alternative pertinente aux techniques basées sur l'immunofixation comparative.

Malgré les progrès de la recherche sur la SEP, il n'y a pas à ce jour de traitement pour en guérir. En revanche, des molécules actuellement disponibles permettent d'agir sur son évolution et ses conséquences.

L'évolution de la prise en charge thérapeutique de la SEP est liée non seulement au progrès dans le domaine pharmacologique mais aussi à un meilleur suivi des patients qui nécessite une meilleure approche pluridisciplinaire et où le pharmacien d'officine peut jouer un rôle très important.

L'objectif est d'améliorer la qualité de vie et d'accompagner les malades d'un point de vue médical, physique et psychologique.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Titre : La sclérose en plaques et place de l'étude du liquide céphalorachidien

Auteur: HANTOUT Mariah Lynn

Directeur de thèse : BOUHSAIN Sanae

Mots-clés : Sclérose en plaques, Liquide céphalorachidien, Index IgG, Quotient albumine, Synthèse intrathécale des IgG

La SEP est une pathologie démyélinisante du SNC de cause inconnue. Cette maladie multifactorielle d'origine auto-immune est la plus fréquente des maladies neurologiques chroniques invalidantes.

C'est une affection qui combine une composante inflammatoire, une démyélinisation et une dégénérescence axonale. Le diagnostic de cette maladie repose sur la clinique, sur les examens radiologiques (IRM) et sur l'étude biochimique du couple LCR/sérum montrant en évidence une SI d'Ig en utilisant la technique de l'IEF, technique quantitative, permettant la détection des BOC présentes dans le LCR et absentes au sérum correspondant. Les techniques quantitatives tel que l'index IgG, le quotient albumine et le quotient IgG ont également un grand intérêt.

L'arsenal thérapeutique ne cesse d'évoluer, plus particulièrement avec l'apparition de nouvelles thérapies orales et intraveineuses ayant des profils d'efficacité et de tolérance encourageants qui vont probablement améliorer la stratégie thérapeutique.

La prise en charge médicale des personnes atteintes de la SEP est pluridisciplinaire afin de soutenir, accompagner et offrir une éducation thérapeutique aux patients et leur entourage.

ABSTRACT

Title: Multiple sclerosis and the study of cerebrospinal fluid

Author: HANTOUT Mariah Lynn

Thesis Director: BOUHSAIN Sanae

Key-words: Multiple sclerosis, Cerebrospinal fluid, IgG index, Albumin quotient, Intrathecal synthesis of IgG

MS is a demyelinating disease of the central nervous system of unknown cause. This multifactorial disorder of autoimmune origin is the most common chronic disabling disease.

It is a pathology that combines an inflammatory component, demyelination and axonal degeneration. The diagnosis of the multiple sclerosis is based on the clinic, radiological examinations (magnetic resonance imaging) and a biochemical study of the cerebrospinal fluid/serum demonstrating intrathecal synthesis of immunoglobulins using the technique of isoelectrofocusing, a quantitative technique, allowing the detection of oligoclonal bands present in the cerebrospinal fluid and absent in the corresponding serum. Quantitative techniques such as IgG index, albumin quotient and IgG quotient are also of great interest.

The therapeutic arsenal continues to involve, particularly with the arrival of new oral and intravenous therapies with encouraging efficacy and tolerance profiles, which will probably improve the therapeutic strategy.

The medical care of people with multiple sclerosis is multidisciplinary in order to support, accompany and offer therapeutic education to patients and those around them.

ملخص

العنوان: التصلب المتعدد ودراسة السائل النخاعي الدماغي

من طرف: ماريالين حنتوت

المشرف : سناء بوحساين

الكلمات الأساسية: التصلب المتعدد، السائل الدماغي النخاعي، مؤشر الغلوبولين المناعي G، حاصل الألبومين، التوليف داخل القراب من الغلوبولين المناعي G

التصلب المتعدد هو مرض مزيل للميالين في الجهاز العصبي المركزي لسبب غير معروف. هذا المرض متعدد العوامل من أصل المناعة الذاتية هو أكثر الأمراض العصبية المزمنة المسببة للإعاقة.

هي حالة تجمع بين مكون التهابي و إزالة الميالين و تنكس محور عصبي. يعتمد تشخيص هذا المرض على العيادة وعلى الفحوصات الإشعاعية (تصوير بالرنين المغناطيسي) و الدراسة البيوكيميائية لزواج السائل النخاع/المصل الذي يظهر كدليل على وجود الغلوبولين المناعي باستخدام تقنية التركيز الكهربائي المتساوي، و هي تقنية كمية تسمح الكشف عن العصابات قليلة النسيلة الموجودة في السائل الدماغي الشوكي غائبة في المصل المقابل. تعتبر التقنيات الكمية مثل مؤشر الغلوبولين المناعي G و حاصل الألبومين و حاصل الغلوبولين المناعي G ذات أهمية كبيرة جدا.

تستمر الترسانة العلاجية في التطور، لاسيما مع ظهور علاجات جديدة عن طريق الفم و الحقن مع فعالية وتحمل مشجعين و التي من المحتمل أن تحسن لإستراتيجية العلاجية.

الرعاية الطبية للأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد متعددة التخصصات و ذلك من أجل دعم و مراقبة و تقديم التنقيف العلاجي للمرضى و من حولهم.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Rajhi MA.** La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures.
- [2] **Dusart I, Marty S, Peschanski M.** Réponses gliales et vasculaires à la mort neuronale d'origine excito-toxique. médecine/sciences. 1991;7(8):790. DOI: 10.4267/10608/4457.
- [3] **Brochet B, Sèze J de, Lebrun-Frenay C, Zéphir H, Defer G.** La sclérose en plaques - Clinique et thérapeutique. Elsevier Health Sciences; 2017.
- [4] **Bonvin A, Leon CB, Calvet P, Laborde C, Vukusic S, Aulagner G.** Traitement de la sclérose en plaques. Dans: Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Elsevier; 2018. DOI: 10.1016/B978-2-294-75077-9.00040-2.
- [5] Doctinews. Journée mondiale de la sclérose en plaques. Cité le 16 septembre 2020. Disponible sur : <https://www.doctinews.com/index.php/doctinews/zoom/item/6489-journee-mondiale-de-la-sclerose-en-plaques>.
- [6] Inserm - La science pour la santé. Sclérose en plaques (SEP). Cité le 19 septembre 2020. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>.
- [7] **Moreau T, Pasquier RD.** La sclérose en plaques. John Libbey Eurotext; 2017.
- [8] Poirier J. Le système nerveux central et périphérique: formation, fonction et rôle. Cité le 16 septembre 2020. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/recherche/systeme_nerveux_central.pdf.
- [9] Le système nerveux central: Généralités. Cité le 16 septembre 2020. Disponible sur: https://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/pdf/Le_Syst_me_Nerveux_Central_-_G_R_n_R_ralit_R_s.pdf.
- [10] **Coget J.** Physiologie du neurone. CUEEP- Université Lille I Sciences et Technologies: 2009. Cité le 16 septembre 2020. Disponible sur: <http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/neurone/neurone.pdf>.

- [11] Le neurone et l'influx nerveux. ESSC, Science et Technologie: 2013. Cité le 16 septembre 2020. Disponible sur: <http://essc-sciences.weebly.com/uploads/1/3/3/2/13324998/enrichissement-15.pdf>.
- [12] **Goffinet A.** Anatomie clinique du système nerveux central. Presses universitaires de Namur; 1994.
- [13] **Lubetzki C, Demerens C, Zalc B.** Signaux axonaux et myélinogenèse dans le système nerveux central. 13:9.
- [14] **Guclu B, Meyronet D, Simon É, Streichenberger N, Sindou M, Mertens P.** Anatomie structurelle des nerfs crâniens (V, VII, VIII, IX, X). Neurochirurgie. 2009;55(2):92-8. DOI: 10.1016/j.neuchi.2009.02.001.
- [15] Sirtin « La barrière hémato-encéphalique »: 2008. Cité le 17 septembre 2020. Disponible sur: <http://www.sirtin.fr/2008/05/18/la-barriere-hemato-encephalique/>.
- [16] **Copin JC, Gasche Y.** Morphologie et physiologie de la barrière hématoencéphalique. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2003;22(3):202-14. DOI: 10.1016/S0750-7658(03)00040-6.
- [17] **Gillain N, Fumal A, Nève C, Minon J-M, Maertens de Noordhout A.** Interprétation de l'index IgG et du diagramme de Reiber par Protis 2 dans les maladies inflammatoires du système nerveux central. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2009;24(3):135-47. DOI: 10.1016/j.immbio.2009.03.005
- [18] Association AMTAS. Le liquide céphalo-rachien. Cité le 17 septembre 2020. Disponible sur: <http://association-amtas.e-monsite.com/pages/anatomie/le-liquide-cephalo-rachien.html>.
- [19] **Reiber H, Peter JB.** Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. Journal of the Neurological Sciences. 2001;184(2):101-22. DOI: 10.1016/S0022-510X(00)00501-3.

- [20] **Appleyard ME, McDonald B.** Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in cerebrospinal fluid from different levels of the neuraxis of patients with dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1992;55(11):1074-8. DOI: 10.1136/jnnp.55.11.1074.
- [21] **Clatworthy AE, Gomez-Isla T, Rebeck GW, Wallace RB, Hyman BT.** Lack of Association of a Polymorphism in the Low-density Lipoprotein Receptor-Related Protein Gene With Alzheimer Disease. *Archives of Neurology.* 1997;54(10):1289-92. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550220087019.
- [22] **Kuhle J, Mehling M, Regeniter A.** Diagnostic moderne du liquide céphalorachidien. *Forum Médical Suisse.* 2007;166-74. DOI: 10.4414/fms.2007.06118.
- [23] **Reiber H.** Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) — A concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *Journal of the Neurological Sciences.* 1994;122(2):189-203. DOI: 10.1016/0022-510X(94)90298-4.
- [24] **MERCHED A.** Etude des Apolipoprotéines et d'autres Marqueurs du Liquide Céphalorachidien dans la Maladie d'Alzheimer. France: Université HENRI POINCARÉ-NANCY I; 1998.
- [25] Arsep. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques: 2020. Cité le 17 septembre 2020. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>.
- [26] **Tourbah A.** La sclérose en plaques: aujourd'hui et demain. John Libbey Eurotext; 2003.
- [27] **Vukusic S, Confavreux C.** Histoire naturelle de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale.* 2010;39(3):359-62. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.11.008.
- [28] **Hautecoeur P.** L'histoire de la sclérose en plaques. Fondation arsep; 2012.

- [29] **Casadebaig P.** Origine de la maladie | La sclérose en plaques expliquée. Cité le 18 septembre 2020. Disponible sur: <http://www.la-sep-expliquee.com/origine-de-la-maladie/>.
- [30] **Gonsette R.** LA SCLEROSE EN PLAQUES. : 164. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/livre-fr-fondation-charcot.pdf>.
- [31] Sclérose en plaques: Faits & chiffres relatifs à la sclérose en plaques. Cité le 18 septembre 2020. Disponible sur: <https://www.rund-um-ms.ch/fr/comprendre-la-sep/faits-chiffres/>.
- [32] **Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G.** Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016;172(1):3-13. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.10.006.
- [33] **Ebers GC.** Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(3):268-77. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70042-5.
- [34] **Marrie RA.** Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*. 2004;3(12):709-18. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00933-0.
- [35] Inserm - La science pour la santé. Sclérose en plaques (SEP). Cité le 17 septembre 2020. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>.
- [36] **Dyment DA, Ebers GC, Dessa Sadovnick A.** Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2004;3(2):104-10. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00663-X.
- [37] **Compston A, Coles A.** Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9648):1502-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- [38] **Lindberg R, Nägelin Y, Kuhle J, Kappos L.** Génétique et examens moléculaires dans la SEP. *Forum Med Suisse*. 2010;10(26). DOI: 10.4414/fms.2010.07212.

- [39] **Magy L.** La sclérose en plaques. Actualités Pharmaceutiques Hospitalières. 2009;5(19):14-9. DOI: 10.1016/S1769-7344(09)70013-7.
- [40] **Yaouanq J.** Evidence for Linkage Disequilibrium Between HLA-DRB1 Gene and Multiple Sclerosis. Science. 1997;276(5313):661g-65. DOI: 10.1126/science.276.5313.661g.
- [41] **Fontaine B.** Les gènes impliqués dans la sclérose en plaques seront-ils un jour des biomarqueurs du diagnostic de la maladie ? Revue Neurologique. 2012; 168 (11): 833-5. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.07.007.
- [42] **Fugger L, Friesen MA, Bell JI.** From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2009;9(6):408-17. DOI: 10.1038/nri2554.
- [43] Sclérose en plaques: une partie de la composante génétique de la maladie identifiée | Le Huffington Post LIFE. Cité le 19 septembre 2020. Disponible sur: https://www.huffingtonpost.fr/vincent-damotte/recherche-sclerose-en-plaques_b_4635797.html.
- [44] Inserm: Institut national de la santé et de la recherche médicale. Sclérose en plaques : où en est la recherche ? Un focus sur les causes de la SEP et les perspectives thérapeutiques: 2008. Cité le 19 septembre 2020. Disponible sur: https://sep.g-station.com/pdf/sep_190608.pdf.
- [45] **Michiels Y.** Connaissances actuelles sur la sclérose en plaques. Actualités Pharmaceutiques. 2018;57(573):24-5. DOI: 10.1016/j.actpha.2017.11.025.
- [46] **Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, Yong VW.** Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences. 2013;324(1-2):10-6. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.021.

- [47] **Dr Fromont A.** Tabac et Sclérose En Plaques. Le courrier de la sep; 2011; 29. Disponible sur: [file:///C:/Users/ola/Downloads/Courrier_129_%20Tabac%20et%20SEP%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/ola/Downloads/Courrier_129_%20Tabac%20et%20SEP%20(2).pdf).
- [48] **Bahri L.** Vitamine D et immunité. Revue Marocaine de Rhumatologie (RMR); 2013; DOI: 10.24398/A.72.2013.
- [49] **Pierrot-Deseilligny C.** Vitamine D en neurologie: État des connaissances et perspectives. LE POINT SUR. 2017;20:4. Disponible sur: https://neurologies.fr/wp-content/uploads/2017/12/NE203_P330A333_COR.pdf.
- [50] **Vukusic S.** Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? Revue Neurologique. 2012;168(11):836-45. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.07.008.
- [51] **Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC.** Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ. 2005;330(7483):120. DOI: 10.1136/bmj.38301.686030.63.
- [52] **Ascherio A, Munger KL.** Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. Ann Neurol. 2007;61(4):288-99. DOI: 10.1002/ana.21117.
- [53] **Hawkes CH.** Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. Mult Scler. 2007;13(5):610-5. DOI: 10.1177/1352458506073501.
- [54] **Dr Jean-Philippe CAMDESSANCHE** Service de Neurologie - Hôpital Bellevue - Cité le 21 septembre 2020. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1297489/>.
- [55] **Caractéristiques générales des antigènes.** Pharmacorama : connaissance des médicaments; 2016. Cité le 21 septembre 2020. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/antigenes/caracteristiques-generales-antigenes/>.
- [56] **Abbas AK, Masson PL, Pillai S, Lichtmann AH.** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 2020.

- [57] **Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, Williams KR, Hales K, Woolley DR, et al.** Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *Journal of Experimental Medicine*. 2007;204(10):2363-72. DOI: 10.1084/jem.20071053.
- [58] **Ouallet J-C, Brochet B.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurologie*. 2004;1(4):415-57. DOI: 10.1016/j.emcn.2004.05.002.
- [59] **Costanza M, Colombo M, Pedotti R.** Mast Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *IJMS*. 2012;13 (12): 15107-25. DOI: 10.3390/ijms131115107.
- [60] **Johnson D, Seeldrayers PA, Weiner HL.** The role of mast cells in demyelination. 1. Myelin proteins are degraded by mast cell proteases and myelin basic protein and P2 can stimulate mast cell degranulation. *Brain Research*. 1988;444(1):195-8. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90929-8.
- [61] **Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H.** Distinct Patterns of Multiple Sclerosis Pathology Indicates Heterogeneity in Pathogenesis. *Brain Pathology*. 1996;6(3):259-74. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1996.tb00854.x.
- [62] **Fabrick BO, Zwemmer JNP, Teunissen CE, Dijkstra CD, Polman CH, Laman JD, et al.** In vivo detection of myelin proteins in cervical lymph nodes of MS patients using ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Journal of Neuroimmunology*. 2005;161(1-2):190-4. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.12.018.
- [63] **Bajramović JJ, Plomp AC, Goes A van der, Koevoets C, Newcombe J, Cuzner ML, et al.** Presentation of α B-Crystallin to T Cells in Active Multiple Sclerosis Lesions: An Early Event Following Inflammatory Demyelination. *J Immunol*. 2000;164(8):4359-66. DOI: 10.4049/jimmunol.164.8.4359.
- [64] **John GR, Lee SC, Brosnan CF.** Cytokines: Powerful Regulators of Glial Cell Activation. *Neuroscientist*. 2003;9(1):10-22. DOI: 10.1177/1073858402239587.

- [65] **Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C.** Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine.* 2001;7(3):115-21. DOI: 10.1016/S1471-4914(00)01909-2.
- [66] **Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang G-X.** Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain.* 2007;130(2):490-501. DOI: 10.1093/brain/awl273.
- [67] **Immunologie et sclérose en plaques.** Arsep fondation. 2017;(96).
- [68] **Salou M, Elong Ngoni A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A.** Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne.* 2013;34(8):479-86. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.03.327.
- [69] **Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al.** Clonal Expansions of Cd8+ T Cells Dominate the T Cell Infiltrate in Active Multiple Sclerosis Lesions as Shown by Micromanipulation and Single Cell Polymerase Chain Reaction. *Journal of Experimental Medicine.* 2000;192(3):393-404. DOI: 10.1084/jem.192.3.393.
- [70] **Montes M, Zhang X, Berthelot L, Laplaud D-A, Brouard S, Jin J, et al.** Oligoclonal myelin-reactive T-cell infiltrates derived from multiple sclerosis lesions are enriched in Th17 cells. *Clinical Immunology.* 2009;130(2):133-44. DOI: 10.1016/j.clim.2008.08.030.
- [71] **Brassat D.** Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale.* 2010;39(3):341-8. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.12.001.
- [72] **Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KHG.** T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: T cells in MS and EAE. *Clinical & Experimental Immunology.* 2010;162(1):1-11. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x.

- [73] **Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al.** Interleukin-17 Production in Central Nervous System-Infiltrating T Cells and Glial Cells Is Associated with Active Disease in Multiple Sclerosis. *The American Journal of Pathology*. 2008;172(1):146-55. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070690.
- [74] **Petermann F, Korn T.** Cytokines and effector T cell subsets causing autoimmune CNS disease. *FEBS Letters*. 2011;585(23):3747-57. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.03.064.
- [75] **Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, et al.** IL-17 Plays an Important Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol*. 2006;177(1):566-73. DOI: 10.4049/jimmunol.177.1.566.
- [76] **Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al.** Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-5. DOI: 10.1038/nm1651.
- [77] **Sospedra M, Martin R.** IMMUNOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(1):683-747. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707.
- [78] **Annibaldi V, Ristori G, Angelini DF, Serafini B, Mechelli R, Cannoni S, et al.** CD161^{high}CD8⁺T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(2):542-54. DOI: 10.1093/brain/awq354.
- [79] **Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, Benvenuto F, Bottinelli D, Lira S, et al.** C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol*. 2009;10(5):514-23. DOI: 10.1038/ni.1716.
- [80] **Le Bourhis L, Martin E, Péguillet I, Guihot A, Froux N, Coré M, et al.** Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(8):701-8. DOI: 10.1038/ni.1890.

- [81] **Venken K, Hellings N, Liblau R, Stinissen P.** Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends in Molecular Medicine*. 2010;16(2):58-68. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.12.003.
- [82] **Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA.** Loss of Functional Suppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2004;199(7):971-9. DOI: 10.1084/jem.20031579.
- [83] **Larochelle C, Cayrol R, Kebir H, Alvarez JI, Lécuyer M-A, Ifergan I, et al.** Melanoma cell adhesion molecule identifies encephalitogenic T lymphocytes and promotes their recruitment to the central nervous system. *Brain*. 2012;135(10):2906-24. DOI: 10.1093/brain/aws212.
- [84] **Von Büdingen H-C, Bar-Or A, Zamvil SS.** B cells in multiple sclerosis: connecting the dots. *Current Opinion in Immunology*. 2011;23(6):713-20. DOI: 10.1016/j.coi.2011.09.003.
- [85] **Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV.** The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78(11):823-32. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318249f6f0.
- [86] **Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al.** B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88. DOI: 10.1056/NEJMoa0706383.
- [87] **Hautecoeur P.** Immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. *PHARMACOLOGIE*. 2001;15:7.
- [88] **Gijbels K, Masure S, Carton H, Opdenakker G.** Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. *Journal of Neuroimmunology*. 1992;41(1):29-34. DOI: 10.1016/0165-5728(92)90192-N.

- [89] **Hoballah N.** La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles. : 149; 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01863495/document>.
- [90] **Lubetzki C.** La sclérose en plaques : quelles possibilités de régénération ? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2008;192(3):495-506. DOI: 10.1016/S0001-4079(19)32807-9.
- [91] Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future. Washington, D.C.: National Academies Press; 10 juillet 2001 p. 10031. DOI: 10.17226/10031.
- [92] Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament: Traitement de la sclérose en plaques. CNHIM. 1999;(Tome XX).
- [93] Campus numérique UNF3S. Sclérose en plaques. Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf.
- [94] **Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H.** Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. : 11.
- [95] **Journée de Menucourt, Pradat-Diehl P, Salvator-Witvoët V, Griffon A, directeurs.** À propos de la SEP et de la maladie de Parkinson: actualités sur la prise en charge des pathologies neurologiques à potentiel évolutif? Montpellier: Sauramps médical; 2014.
- [96] **Lubetzki C, Charles P, Denisenko-Nehrbass N, Barbin G, Girault J-A.** Les jonctions paranodales des fibres myélinisées : site d'ancrage, lieu d'interactions. Med Sci (Paris). 2003;19(1):22-4. DOI: 10.1051/medsci/200319122.

- [97] **Dr Bernard Z.** Arsep. Fondation sclérose en plaques. Démyélinisation-Remyélinisation. SEP 2018. Cité le 23 septembre 2020. Disponible sur: <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Demyelinisation-remyelination%20SEP%202018.pdf>.
- [98] Sclérose en Plaques. Petite Encyclopédie Médicale pour Généralistes et Carabins. MedG 2019. Cité le 2 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.medg.fr/sclerose-en-plaque-sep/>.
- [99] **Pr Labauge P.** Les critères diagnostiques de la SEP: de 1983 à 2017 quelle utilité en pratique ? EDITORIAL ; 2018. Cité le 1 octobre 2020 ; XXII(09). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/27521.pdf>.
- [100] **Bertrand A, Casez O.** Critères diagnostiques de la sclérose en plaques: l'IRM et la clinique. DOSSIER: SCLEROSE EN PLAQUES: L'ACTUALITE EPIDEMIOLOGIQUE ET DIAGNOSTIQUE ; 2012. Cité le 1 octobre 2020;15(144). Disponible sur: <http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/Revue%20Neuro%20Articles/LEUCOPATHIES/SEP%2001Criteres%20diagnostiques%207.pdf>.
- [101] Collège des Enseignants de Neurologie. Sclérose en plaques; 2016. Cité le 2 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques>.
- [102] **Scherer C, Dubas F.** Sclérose en plaques. Revue Neurologique. 2009;(59):695-701.
- [103] **Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H.** Neurologie. Elsevier Masson; 2012.
- [104] **Balcer LJ. Optic Neuritis. N Engl J Med.** 2006;354(12):1273-80. DOI: 10.1056/NEJMc053247.
- [105] **Kanchandani R, Howe JG.** Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1982;45(4):308-12. DOI: 10.1136/jnnp.45.4.308.

- [106] **Depaz R, Aboab J, Gout O.** Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne.* 2013;34(10):628-35. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.02.011.
- [107] **Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O.** Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology.* 2012;11(2):157-69. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
- [108] Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65(6). DOI: 10.1001/archneur.65.6.727.
- [109] **Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al.** Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(6):968-72. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237354.10144.ec.
- [110] **Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, et al.** Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(3):808-17. DOI: 10.1093/brain/awm329.
- [111] **Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al.** Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 2008;70(Issue 13, Part 2):1079-83. DOI: 10.1212/01.wnl.0000280576.73609.c6.
- [112] **Tourbah A.** Sclérose en plaques. *EMC - Traité de médecine AKOS.* 2010;5(1):1-8. DOI: 10.1016/S1634-6939(10)52319-6.
- [113] **Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S.** Vaccinations and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344(5):319-26. DOI: 10.1056/NEJM200102013440501.
- [114] **Pérennes M, Ollivier C, Lorillon P.** La sclérose en plaques, première cause non traumatique de handicap sévère acquis. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières.* 2008;4(13):14-6. DOI: 10.1016/S1769-7344(08)70039-8.

- [115] **Labauge P, Bayon AL, Castelnovo G.** Fatigue et sclérose en plaques : symptomatologie et traitement - Fatigue and multiple sclerosis: clinical symptoms and treatment. :3 .
- [116] **Gallien P, Nicolas B, Guichet A.** Sclérose en plaques et organisation de la rééducation. EMC - Kinésithérapie - Médecine physique - Réadaptation. 2009;5(4):1-13. DOI: 10.1016/S1283-0887(09)43957-4.
- [117] **Vermersch P.** La sclérose en plaques débutante. John Libbey Eurotext; 2008.
- [118] **DDutta R, Trapp B.** Anatomopathologie et définition de la sclérose en plaques. 2006; 56. Cité le 24 septembre 2020. Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/anatomopathologie-et-definition-de-la-sclerose-en-plaques>.
- [119] **Lebrun-Frénay C.** Chapitre 1 - Signes et symptômes de la sclérose en plaques. 2017:76.
- [120] L'assurance maladie. Sclérose en plaques : symptômes, diagnostic et évolution. Cité le 25 septembre 2020. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/symptomes-diagnostic-formes-maladie>.
- [121] **Vukusic S, Confavreux C.** Sclérose en plaques et grossesse. Revue Neurologique. 2006;162(3):299-309. DOI: 10.1016/S0035-3787(06)75016-0.
- [122] **Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT.** Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. Immunology. 2004;112(1):38-43. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01869.x.
- [123] **Langer-Gould A.** Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2009;66(8):958. DOI: 10.1001/archneurol.2009.132.

- [124] **Moreau T, Brunot S, Couvreur G, Fromont A.** Grossesse et sclérose en plaques. La Presse Médicale. 2010;39(3):389-94. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.07.028.
- [125] **Bodiguel E, Bensa C, Brassat D, Laplaud D, Le Page E, Ouallet J-C, et al.** Multiple sclerosis and pregnancy. Revue Neurologique. 2014;170(4):247-65. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.09.010.
- [126] **Dr Guilloton L.** Vie de couple: Grossesse; 2016. Cité le 28 septembre 2020. Disponible sur: <http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/VIE-DE-COUPLE-GROSSESSE-Dr-Laurent-Guilloton.pdf>.
- [127] **Filippi M, Rocca MA.** Conventional MRI in Multiple Sclerosis. Journal of Neuroimaging. 2007;17:3S-9S. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2007.00129.x.
- [128] **Tourdias T, Brochet B, Petry KG, Dousset V.** Imagerie par résonance magnétique de l'inflammation du système nerveux central. Revue Neurologique. 2009;165:S77-87. DOI: 10.1016/S0035-3787(09)73952-9.
- [129] **Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005;58(6):840-6. DOI: 10.1002/ana.20703.
- [130] Bayer Health Care. Le diagnostic de la sclérose en plaques. Cité le 3 octobre 2020. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/IMG/pdf/brochure-viesep02-diagnostic-sep.pdf>.
- [131] **Van Walderveen MAA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JHTM, Ravid R, Valk J, et al.** Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. Neurology. 1998;50(5):1282-8. DOI: 10.1212/WNL.50.5.1282.
- [132] **Brück W, Bitsch A, Kolenda H, Brück Y, Stiefel M, Lassmann H.** Inflammatory central nervous system demyelination: Correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology: MRI and Pathology of Demyelination. Ann Neurol. 1997;42(5):783-93. DOI: 10.1002/ana.410420515.

- [133] **Freeman L, Louapre C, Galanaud D, Stankoff B.** Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. *La Presse Médicale*. 2010;39(3):349-58. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.07.027.
- [134] **Buzzard K, Broadley S, Butzkueven H.** What Do Effective Treatments for Multiple Sclerosis Tell Us about the Molecular Mechanisms Involved in Pathogenesis? *IJMS*. 2012;13(12):12665-709. DOI: 10.3390/ijms131012665.
- [135] **Grimaud J, Moreau T.** IRM encéphalique et de la moëlle épinière dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de la sclérose en plaques (SEP). 2001;5.
- [136] **McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J.** 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;24:48-54. DOI: 10.1016/j.msard.2018.05.011.
- [137] Medipedia. Sclérose en plaques: qu'est-ce que les potentiels évoqués? Cité le 5 octobre 2020. Disponible sur : <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/diagnostic/sep-quest-ce-que-les-potentiels-evoques>.
- [138] Association Française des Infirmières et Infirmiers de Neurologie et Neurochirurgie; 2019. Les potentiels évoqués. Cité le 5 octobre 2020. Disponible sur: <http://afiinncc.e-monsite.com/pages/test.html>.
- [139] **Pelletier J.** Est-il toujours utile de faire une ponction lombaire lors d'une suspicion de sclérose en plaques ? Non. *Revue Neurologique*. 2015;171(8-9):607-10. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.05.006.
- [140] **Link H, Huang Y-M.** Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology*. 2006;180(1-2):17-28. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.07.006.
- [141] **Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N, Diaz-Sanchez M, Espino M, Sadaba MC, et al.** Clinically isolated syndromes: A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology*. 2006;66(4):576-8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000198253.35119.83.

- [142] **Zéphir H, Bodiguel E, Bensa C, Blanc F, Laplaud D, Magy L, et al.** Recommendations for a definition of multiple sclerosis in support of early treatment. *Revue Neurologique*. 2012;168(4):328-37. DOI: 10.1016/j.neurol.2011.12.008.
- [143] **McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7. DOI: 10.1002/ana.1032.
- [144] **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(2):292-302. DOI: 10.1002/ana.22366.
- [145] **Pr Debouverie M.** La ponction lombaire: Son rôle aujourd'hui. Arsep fondation; 2014. Disponible sur: <https://fdocuments.fr/document/la-ponction-lombaire-arseporg-analyse-chimique-du-glucose-des-protéines.html>.
- [146] **LUTTERI L.** CHU de Liège. FOCALISATION ISOELECTRIQUE DES IgG + GRAPHIQUE DE REIBER. Cité le 6 octobre 2020. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_374858/fr/focalisation-isoelectrique-des-igg-graphique-de-reiber.
- [147] **Caudie C, Allauzen O, Bancel J, Later R.** [Role of isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G in the early biological assessment of multiple sclerosis]. *Annales De Biologie Clinique*. 2000;58(2):187-93.
- [148] **Caudie C, Birouk AM, Bancel J, Claudy D, Gignoux L, Vukusic S, et al.** Le profil cytoimmunologique du LCR lors du diagnostic précoce de la sclérose en plaques. *Pathologie Biologie*. 2005;53(2):68-74. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.04.001.
- [149] **Caudie C, Bancel J, Claudy D.** Protéines du liquide céphalorachidien. *EMC - Biologie Médicale*. 2006;1(1):1-6. DOI: 10.1016/S2211-9698(06)76112-X.

- [150] **Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al.** Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(8):897-902. DOI: 10.1136/jnnp.57.8.897.
- [151] **Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Almeida SM de, et al.** Quality Assurance for Cerebrospinal Fluid Protein Analysis: International Consensus by an Internet-Based Group Discussion. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41(3). DOI: 10.1515/CCLM.2003.053.
- [152] **Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E, Wiertlewsky S, Bailly F, Loubersac V, et al.** Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2003;18(2):86-91. DOI: 10.1016/S0923-2532(03)00008-5.
- [153] Lalive PH. Biomarqueurs en neuro- immunologie. *Revue Médicale Suisse*. 2011;7.
- [154] **Puissant-Lubrano B, Clanet M, Blancher A.** Recherche de bandes oligoclonales dans le LCR. *Pratique Neurologique - FMC*. 2011;2(4):285-90. DOI: 10.1016/j.praneu.2011.09.004.
- [155] **Gillain N, Fumal A, Minon J-M.** Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux central. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2006;21(6):348-56. DOI: 10.1016/j.immbio.2006.07.008.
- [156] **Vaubourdolle M.** Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques. Malmaison: Éd. Wolters Kluwer; 2007.
- [157] **Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, directeurs.** Laboratory diagnosis in neurology. Stuttgart ; New York: Thieme; 2010.
- [158] **Avettand-Fenoel V, Celton N, Coulhon MP, Duchassaing D.** Étude immunologique des protéines du liquide céphalorachidien dans le contexte de sclérose en plaques : comparaison de techniques qualitatives et quantitatives. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2002;17(4):242-50. DOI: 10.1016/S0923-2532(02)01200-0.

- [159] **Caudie C.** Bandes oligoclonales d'IgG dans les maladies neurologiques inflammatoires: aspects méthodologiques et apport diagnostique. *Spectra biologie*. 2008;169:9-63.
- [160] **Caudie C, Allausen O, Bancel J.** [Detection of oligoclonal IgG bands in in cerebrospinal fluid by immunofixation after electrophoretic migration in the automated Hydrasys sebia system]]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000;58(3):376-9.
- [161] **Jégo-Desplat S, Bernard D, Garnier-Khalfallah I, Boucraut J.** Diagnosis of multiple sclerosis in 2000. *Feuill biol*. 2000;41(235):53-60.
- [162] **Caudie C.** Le diagnostic biologique de la sclérose en plaques en 2012. *Feuill biol*. 2012;LIII(308):6-21.
- [163] **Mehta PD.** Diagnostic Usefulness of Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 1991;28(3):233-51. DOI: 10.3109/10408369109106864.
- [164] **Sindic CJM, Antwerpen M-PV, Goffette S.** The Intrathecal Humoral Immune Response: Laboratory Analysis and Clinical Relevance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2001;39(4). DOI: 10.1515/CCLM.2001.052.
- [165] **Reiber H, Felgenhauer K.** Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta*. 1987;163(3):319-28. DOI: 10.1016/0009-8981(87)90250-6.
- [166] **Regeniter A, Kuhle J, Mehling M, Möller H, Wurster U, Freidank H, et al.** A modern approach to CSF analysis: Pathophysiology, clinical application, proof of concept and laboratory reporting. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009;111(4):313-8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.12.004.
- [167] **Villar LM, González-Porqué P, Masjuán J, Alvarez-Cermeño JC, Bootello A, Keir G.** A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. *Journal of Immunological Methods*. 2001;258(1-2):151-5. DOI: 10.1016/S0022-1759(01)00492-6.

- [168] **Tibbling G, Link H, Öhman S.** Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand J of Clinical & Lab Investigation*. 1977;37(5):385-90. DOI: 10.3109/00365517709091496.
- [169] **Reiber H.** Cerebrospinal fluid - physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler*. 1998;4(3):99-107. DOI: 10.1177/135245859800400302.
- [170] **Reiber H, Otto M, Trendelenburg C, Wormek A.** Reporting Cerebrospinal Fluid Data: Knowledge Base and Interpretation Software. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2001;39(4). DOI: 10.1515/CCLM.2001.051.
- [171] **Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al.** Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement. *Arch Neurol*. 2005;62(6). DOI: 10.1001/archneur.62.6.865.
- [172] **Amr Hassan.** Diagnosis and red flags in Multiple sclerosis; 2016. Cité le 20 décembre 2020. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/AmrHasanNeuro/diagnosis-and-red-flags-in-multiple-sclerosis>.
- [173] **Mercier Villet A, Borel Giraud N, Caudie C, Ruel J-H.** Place de l'immunofixation des IgG du LCR dans le diagnostic de sclérose en plaques (SEP). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2004;19(2):89-92. DOI: 10.1016/j.immbio.2003.12.014.
- [174] **Tagajdid MR, Bouaiti M, Dami A, El Machtani Idrissi S, Bouhassain S, Ouzzif Z, et al.** Intérêt de l'immunofixation du couple LCR/sérum dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central. *Revue Neurologique*. 2011;167(3):225-30. DOI: 10.1016/j.neurol.2010.10.001.
- [175] **Halbgebauer S, Haußmann U, Klafki H, Tumani H, Wiltfang J, Otto M.** Capillary isoelectric focusing immunoassay as a new nanoscale approach for the detection of oligoclonal bands: CE and CEC. *ELECTROPHORESIS*. 2015;36(2):355-62. DOI: 10.1002/elps.201400339.

- [176] **Wehr T.** 9 Capillary isoelectric focusing. Dans: Separation Science and Technology. Elsevier; 2005. DOI: 10.1016/S0149-6395(05)80012-1.
- [177] **Rinker JR, Trinkaus K, Naismith RT, Cross AH.** Higher IgG index found in African Americans versus Caucasians with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(1):68-72. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265057.79843.d9.
- [178] **Mares J, Herzig R, Urbanek K, Sladkova V, Sklenarova J, Bekarek V, et al.** CORRELATION OF THE IGG INDEX AND OLIGOCLONAL BANDS IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008;152(2):247-9. DOI: 10.5507/bp.2008.038.
- [179] **Mejdoub S, Feki S, Dammak M, Farhat N, Hachicha H, Mhiri C, et al.** Performances comparatives des tests immunologiques du liquide céphalo-rachidien dans le diagnostic de la sclérose en plaques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019;2019(514):71-80. DOI: 10.1016/S1773-035X(19)30332-6.
- [180] **Idiman E, Ozakbas S, Dogan Y, Kosehasanogullari G.** The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: Relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *Journal of Neuroimmunology*. 2009;212(1-2):121-4. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.04.014.
- [181] **Caudie C.** Bandes oligoclonales d'IgG dans les maladies neurologiques inflammatoires: aspects méthodologiques et apport diagnostique. *Spectra biologie*. 2008;(169):63-9.
- [182] **Lefèvre C, Derache N, Grandhomme F, Fradin S, Allouche S.** Is it worth to report the presence of a single and additional band in the cerebrospinal fluid detected by isoelectrofocusing? *Annales de biologie clinique*. 2016;74(4):442-8. DOI: 10.1684/abc.2016.1170.

- [183] **Davies G, Keir G, Thompson EJ, Giovannoni G.** The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: A follow-up study. *Neurology*. 2003;60(7):1163-6. DOI: 10.1212/01.WNL.0000055864.08740.CB.
- [184] **Luciani A, Rahmouni A.** IRM en pratique clinique: Imagerie neuroradiologique, musculosquelettique, abdominopelvienne, oncologique, hématologique, corps entier, et cardiovasculaire. Elsevier Health Sciences; 2017.
- [185] **Bennetto L.** INFLAMMATORY/POST-INFECTIOUS ENCEPHALOMYELITIS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(90001):22i-8. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034256.
- [186] **Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, Chen P.** Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics*. 2004;24(4):1069-86. DOI: 10.1148/rg.244985082.
- [187] **Theodoridou A, Settas L.** Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):290-5. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075861.
- [188] **Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI.** MRI findings in neuro-behçet's disease. *Clin Radiol*. 2001;56(6):485-94. DOI: 10.1053/crad.2000.0675.
- [189] **Lury KM, Smith JK, Matheus MG, Castillo M.** Neurosarcoidosis--review of imaging findings. *Semin Roentgenol*. 2004;39(4):495-504. DOI: 10.1016/j.ro.2004.06.006.
- [190] **Smith JK, Matheus MG, Castillo M.** Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(2):289-95. DOI: 10.2214/ajr.182.2.1820289.
- [191] **Rumbach PL.** Les échelles d'évaluation de la SEP. *Arsep* 2009:8. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/echelles_evaluation_sept2010.pdf.

- [192] **Kurtzke JF.** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444.
- [193] L'échelle E.D.S.S Cité le 25 septembre 2020. Disponible sur: <https://sep.g-station.com/static/s-e-p/lechelle-e-d-s-s/>.
- [194] **Tremlett H, Paty D, Devonshire V.** Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe.
- [195] **Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al.** Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120 (Pt 11):2059-69. DOI: 10.1093/brain/120.11.2059.
- [196] Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*. 2008;65(6):727-32. DOI: 10.1001/archneur.65.6.727.
- [197] **Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al.** Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *American Journal of Ophthalmology*. 2005;139(5):956-7. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.008.
- [198] **Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH.** A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;346(3):158-64. DOI: 10.1056/NEJMoa011341.
- [199] Interlocuteurs privilégiés pour la SEP - Carenity; 2019. Cité le 18 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/sclerose-en-plaques/interlocuteurs-privilegies-pour-la-sep-693>.
- [200] **Créange A.** La sclérose en plaques: pour le médecin généraliste. Paris: Lavoisier; 2012.

- [201] Fondation Charcot stichting. Le rôle du neurologue. 16 octobre 2017. Cité le 18 octobre 2020. Disponible sur : <https://www.fondation-charcot.org/fr/bulletins/b42/role-du-neurologue-dans-la-sep>.
- [202] **Rico-Lamy A.** Éducation Thérapeutique du Patient - ETP. Arsep. 2016;8. Disponible sur: <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Education-Therapeutique-Patient-ETP-janv-2016.pdf>.
- [203] AFSEP. Une publication TEVA laboratoires. Mieux vivre avec la sclérose en plaques. Cité le 18 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.mieux-vivre-avec-la-sep.com/wp-content/uploads/2018/01/MIEUX-VIVRE-N8.pdf>.
- [204] **PETER M, DE BRUYCKER C.** L'éducation thérapeutique du patient dans la SEP. LE COURRIER DE LA SEP. 2015;(143):6.
- [205] **Morand A.** Le patient atteint de sclérose en plaques. Dans: Guide pratique de rééducation neurologique. Elsevier; 2010. DOI: 10.1016/B978-2-294-71091-9.50002-X.
- [206] **Le Page E, Deburghgraeve V, Veillard D, Edan G.** La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. Pratique Neurologique - FMC. 2016;7(2):166-73. DOI: 10.1016/j.praneu.2016.01.018.
- [207] **Hughes RA, Mehndiratta MM.** Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Dans: The Cochrane Collaboration, directeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD002062.pub2.
- [208] Plasma Exchange for Severe Attacks in the Spectrum of Central Demyelinating Disorders. Dans: Atta-ur-Rahman Prof, directeur. Frontiers in Clinical Drug Research - CNS and Neurological Disorders. BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS; 2013. DOI: 10.2174/9781608057757113020006.
- [209] **Pr Brochet B.** CHU Pellegrin, Bordeaux. Le traitement des poussées sévères par échange plasmatique. 2014: (141):2.

- [210] **Dubessy A-L, Stankoff B.** Place des échanges plasmatiques dans la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique. *Pratique Neurologique - FMC.* 2019;10(4):250-9. DOI: 10.1016/j.praneu.2019.07.004.
- [211] **Passeport santé.** Les traitements médicaux de la sclérose en plaques. 20 décembre 2012. Cité le 19 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sclerose-plaques-pm-traitements-medicaux-de-la-sclerose-en-plaques>.
- [212] **Guéguen A, Gout O.** New treatments and strategy in multiple sclerosis. *Rev Prat.* 2016;66(1):44-50.
- [213] **Bensa C, Gout O.** Les immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. *Neurologie.com.* 2010;2(3):57-9. DOI: 10.1684/nro.2009.0136.
- [214] **Lebrun C.** Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC.* 2012;3(2):73-89. DOI: 10.1016/j.praneu.2012.01.001.
- [215] **Issacs A, Lindenmann J.** Virus interference. I. The interferon. *Proceeding of the Royal Society B.* 1957;147(927):258-67. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048.
- [216] **Wee Yong V, Chabot S, Stuve O, Williams G.** Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: Mechanisms of action. *Neurology.* 1998;51(3):682-9. DOI: 10.1212/WNL.51.3.682.
- [217] **Magy L.** Traitements actuels de la SEP. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières.* 2009;5(19):20-5. DOI: 10.1016/S1769-7344(09)70014-9.
- [218] **Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen O.** Traitements actuels de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale.* 2010;39(3):381-8. DOI: 10.1016/j.lpm.2009.05.021.
- [219] **Jarnet F.** Université de Paris 7. Le 13 avril 2004. Cité le 19 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/read/38554995/fanny-jarnet-universitac-paris-diderot-paris-7>.

- [220] **Lévy-Chavagnat DD.** Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. Actualités Pharmaceutiques. 2011;50(510):17-20. DOI: 10.1016/S0515-3700(11)71072-2.
- [221] **Nerrant E, Charif M, Ramay A-S, Perrochia H, Patrier L, Menjot De Champfleur N, et al.** Une complication rénale rare du traitement par interféron- β (IFN-b) dans la sclérose en plaques : le syndrome hémolytique et urémique. Revue Neurologique. 2014;170:A113-4. DOI: 10.1016/j.neurol.2014.01.312.
- [222] Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/products-information/betaferon-epar-product-information_fr.pdf.
- [223] **Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J.** Liver injury associated with the β -interferons for MS: A comparison between the three products. Neurology. 2004;62(4):628-31. DOI: 10.1212/WNL.62.4.628.
- [224] **Vermersch P, de Seze J, Ferriby D, Stojkovic T.** Interférons et maladies neurologiques. La Revue de Médecine Interne. 2002;23:475S-480S. DOI: 10.1016/S0248-8663(02)00661-6.
- [225] **Liblau R.** Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual anti-inflammatory and neuroprotective role. Journal of the Neurological Sciences. 2009;287:S17-23. DOI: 10.1016/S0022-510X(09)71296-1.
- [226] **Kipnis J, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Sela M, et al.** T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: Possible therapy for optic neuropathies. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(13):7446-51. DOI: 10.1073/pnas.97.13.7446.
- [227] **Schrempf W, Ziemssen T.** Glatiramer acetate: Mechanisms of action in multiple sclerosis. Autoimmunity Reviews. 2007;6(7):469-75. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.02.003.
- [228] VIDAL. COPAXONE (glatiramère): nouveau dosage à 40 mg/mL avec une posologie réduite à 3 injections/semaine. Cité le 21 octobre 2020. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21257/copaxone_glatiramere_nouveau_dosage_a_40_mg_ml_avec_une_posologie_reduite_a_3_injections_semaine/.

- [229] Haute Autorité de Santé. Acétate de Glatiramère. 6 juillet 2016. Cité le 21 octobre 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044_COPAXONE_PIC_INS_Avis2_CT15044.pdf.
- [230] **Michiels Y, Voirin M.** Les nouvelles formes médicamenteuses orales dans la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques*. 2015;54(547):41-5. DOI: 10.1016/j.actpha.2015.03.033.
- [231] **Lebrun C, de Seze J.** Deux nouveaux traitements par voie orale dans la sclérose en plaques rémittente. *Revue Neurologique*. 2014;170(12):721-2. DOI: 10.1016/j.neurol.2014.11.002.
- [232] VIDAL. AUBAGIO (térfunomide): nouveau médicament par voie orale dans le traitement des formes rémittentes de SEP. Cité le 22 octobre 2020. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14374/aubagio_teriflunomide_nouveau_medicament_par_voie_orale_dans_le_traitement_des_formes_remittentes_de_sep/.
- [233] Teriflunomide. *Neurology: Clinical Practice*. 2013;3(4):275-275. DOI: 10.1212/CPJ.0b013e3182a59b9d.
- [234] **Claussen MC, Korn T.** Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS — Teriflunomide. *Clinical Immunology*. 2012;142(1):49-56. DOI: 10.1016/j.clim.2011.02.011.
- [235] Haute Autorité de Santé. AUBAGIO (térfunomide), immunomodulateur. Cité le 22 octobre 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur.
- [236] **. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, et al.** Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler*. 2012;18(9):1278-89. DOI: 10.1177/1352458512436594.

- [237] **O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al.** Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-303. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.
- [238] **Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al.** Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014;20(6):705-16. DOI: 10.1177/1352458513507821.
- [239] Nouveautés dans la sclérose en plaques de forme rémittente : ce qu'il faut savoir des médicaments par voie orale. *Neurologies* 2015. Cité le 22 octobre 2020. Disponible sur: <https://neurologies.fr/nouveautes-dans-la-sclerose-en-plaques-de-forme-remittente-ce-quil-faut-savoir-des-medicaments-par-voie-orale/>.
- [240] Les traitements. LORSEP: Réseau Lorrain pour la prise en charge de la Sclérose en plaques. Cité le 22 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.lorsep.org/la-sep/les-traitements/>.
- [241] **Papadopoulou A, D'Souza M, Kappos L, Yaldizli Ö.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(12):1603-12. DOI: 10.1517/13543784.2010.534778.
- [242] **Pelletier J.** Sclérose en plaques : les traitements d'avenir. *Pratique Neurologique - FMC.* 2012;3(2):101-5. DOI: 10.1016/j.praneu.2012.01.009.
- [243] **Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al.** Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol.* 2013;260(9):2297-305. DOI: 10.1007/s00415-013-6954-7.
- [244] **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;367(12):1098-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287.

- [245] **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;367(12):1087-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328.
- [246] Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf.
- [247] **Vermersch P, Zéphir H.** Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique.* 2007;163(6-7):682-7. DOI: 10.1016/S0035-3787(07)90480-4.
- [248] **Michel L.** Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC.* 2016;7(2):159-65. DOI: 10.1016/j.praneu.2016.01.017.
- [249] **Androdias G, Vukusic S.** Comment je gère un traitement par natalizumab au-delà de la 24e cure. *Pratique Neurologique - FMC.* 2015;6(3):181-7. DOI: 10.1016/j.praneu.2015.05.001.
- [250] **Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK.** Natalizumab (Tysabri). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(9):1588-90. DOI: 10.3174/ajnr.A2226.
- [251] **Pérennes M, Ollivier C, Lorillon P.** Place d'un nouvel anticorps monoclonal (natalizumab) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières.* 2008;4(13):17-22. DOI: 10.1016/S1769-7344(08)70040-4.
- [252] **Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.** A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397.
- [253] **Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, et al.** The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405-15. DOI: 10.1007/s00415-009-0093-1.

- [254] **Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al.** Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet Neurology*. 2009;8(3):254-60. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70021-3.
- [255] **Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al.** Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet Neurology*. 2011;10(8):745-58. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70149-1.
- [256] **Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A.** Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(Issue 8, Supplement 3):S20-7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820db341.
- [257] **Chardain A, Stankoff B.** Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod. *La lettre du pharmacologue: MISE AU POINT*; 2012 (26) :3. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18986.pdf>.
- [258] VIDAL. GILENYA dans la sclérose en plaques en pédiatrie : nouveau dosage à 0,25 mg et extension d'indication du dosage à 0,5 mg. Cité le 24 octobre 2020. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23927/gilenya_dans_la_sclerose_en_plaques_en_pediatrie_nouveau_dosage_a_0_25_mg_et_extension_d_indication_du_dosage_a_0_5_mg/.
- [259] **Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al.** Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15. DOI: 10.1056/NEJMoa0907839.
- [260] **Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al.** A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401. DOI: 10.1056/NEJMoa0909494.

- [261] VIDAL. GILENYA (fingolimod): premier cas de LEMP chez un patient atteint de SEP, naïf d'autres traitements immunosuppresseurs. Cité le 24 octobre 2020. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15442/gilenya_fingolimod_premier_cas_de_lemp_chez_un_patient_atteint_de_sep_naif_d_autres_traitements_immunosuppresseurs/.
- [262] Fingolimod (Gilenya®): premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) rapporté chez un patient atteint de sclérose en plaques traité par fingolimod et n'ayant pas été préalablement traité par natalizumab ou par un autre médicament immunosuppresseur. ANSM Gilenya 2015. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/76561/971673/version/1/file/DHPC_Gilenya_29_04_2015.pdf
- [263] Medscape SEP: feu vert de l'Europe pour l'anticorps monoclonal alemtuzumab (Lemtrada). Cité le 24 octobre 2020. Disponible sur: <http://français.medscape.com/voirarticle/3585773>.
- [264] Genzyme: feu vert européen pour Lemtrada™ dans la sclérose en plaques. MyPharma Editions septembre 2013. L'Info Industrie & Politique de Santé. Cité le 24 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/genzyme-feu-vert-europeen-pour-lemtrada-dans-la-sclerose-en-plaques>.
- [265] **Coles AJ.** Alemtuzumab Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):29-33. DOI: 10.1007/s13311-012-0159-0.
- [266] **Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;380(9856):1819-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- [267] Disponible sur: <https://medicament.ma>.
- [268] **Fox EJ.** Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*. 2004;63(12 Suppl 6):S15-18. DOI: 10.1212/wnl.63.12_suppl_6.s15.

- [269] **Brochet B, Ruet A.** Les traitements de fond de seconde intention dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente. *Pratique Neurologique - FMC*. 2012;3(2):91-9. DOI: 10.1016/j.praneu.2012.01.002.
- [270] **Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al.** Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997;62(2):112-8. DOI: 10.1136/jnnp.62.2.112.
- [271] **Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Edan G.** Étude observationnelle de la mitoxantrone dans les formes rémittentes actives de sclérose en plaques: suivi à long terme d'une cohorte de 100 patients consécutifs. *Revue Neurologique*. 2006;162(2):185-94. DOI: 10.1016/S0035-3787(06)74998-0.
- [272] **Gout O, Bensa C, Assouad R.** Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31(8):575-80. DOI: 10.1016/j.revmed.2009.08.008.
- [273] Haute Autorité de Santé. MITOXANTRONE ACCORD. Cité le 26 octobre 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2583326/fr/mitoxantrone-accord.
- [274] **Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW.** The efficacy of azathioprine in relapsing - remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1991;41(1):20-20. DOI: 10.1212/WNL.41.1.20.
- [275] **Sèze J, Zéphir H, Brochet B, Debouverie M, Hauteœur P, Lebrun-Frenay C, et al.** Intérêt du cyclophosphamide dans les formes progressives de SEP. *Revue Neurologique*. 2004;160(1):35. DOI: 10.1016/S0035-3787(04)70884-X.
- [276] **Goodkin DE, Rudick RA, Medendorp SV, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, et al.** Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;37(1):30-40. DOI: 10.1002/ana.410370108.

- [277] Cellcept Mycophénolate mofétil. HAS: Haute Autorité de Santé. Cité le 26 octobre 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-08/cellcept_srh.pdf.
- [278] **Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ.** The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1997;42(2):236-44. DOI: 10.1002/ana.410420216.
- [279] L'ergothérapie. Mieux vivre avec la SEP. Cité le 26 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.mieux-vivre-avec-la-sep.com/>.
- [280] **Castelnovo G, Hamel D.** Déglutition et sep: Connaître, détecter, évaluer, prévenir. Multisep : prise en charge multidisciplinaire de la sep. Avril 2013;12. Disponible sur: <https://sepasimple.monsite-orange.fr/file/e79cbee335288eeef2a5f1c30aa5444d.pdf>.
- [281] Association MA Vie. Sclérose en plaques: Activités Physiques Adaptée. Cité le 26 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.mavie-apa.com/apa-sep>.
- [282] **Dr Bartholomé E. Medipedia.** L'encyclopédie des maladies. La kinésithérapie: essentielle au traitement de la SEP. Cité le 19 octobre 2020. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/traitement/la-kinesitherapie-essentielle-au-traitement-de-la-sep>.
- [283] **Morvan L.** Mieux connaître le patient pour optimiser sa prise en charge. *Actualités Pharmaceutiques.* 2018;57(573):31-4. DOI: 10.1016/j.actpha.2017.11.027.
- [284] **Morvan L.** Un accompagnement sur mesure. *Actualités Pharmaceutiques.* 2018;57(573):35-8. DOI: 10.1016/j.actpha.2017.11.028.
- [285] Mieux vivre avec la SEP. Traitement de la SEP : Comment bien faire mon injection ? Cité le 18 octobre 2020. Disponible sur: <https://www.mieux-vivre-avec-la-sep.com/prise-en-charge/traitements/injections-en-pratique/>.
- [286] **DELMER C.** Livret Hygiène et sclérose en plaques: Comment mieux vivre le quotidien? Merck Serono Maladies Neurodégénératives. 2009;12. Disponible sur: http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/IMG/pdf/Livret_Hygiene_et_sclerose_bdef_tcm293-17576.pdf.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم



- < أن أراقب الله في مهنتي
- < أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- < أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- < أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- < أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- < لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 19

سنة : 2021

التصلب المتعدد ودراسة السائل النخاعي الدماغي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة ماريالين حنتوت (زوجة العلمي)

المزودة في 12 مارس 1991 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التصلب المتعدد؛ السائل الدماغي النخاعي؛ مؤشر الغلوبولين المناعي G؛

حاصل الألبومين؛ التوليف داخل القراب من الغلوبولين المناعي G

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة ماريالين بن عبد الجليل

مشرف

أستاذة في طب الأعصاب

السيدة سناء بوحسين

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة سميرة المشطاني

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد منصف رابحي

أستاذ في الطب الباطني